Postverlagsort Berlin

ZEITSCHRIFT
FÜR
KINDERHEILKUNDE

BEGRÜNDET VON
H. FINKELSTEIN · L. LANGSTEIN · M. v. PFAUNDLER
C. v. PIRQUET · B. SALGE

HERAUSGEGEBEN VON

PH. BAMBERGER, HEIDELBERG
C. BENNHOLDT-THOMSEN, KÖLN
R. DEGKWITZ, NEW YORK
W. KELLER, FREIBURG I. B.
H. KLEINSCHMIDT, HONNEF/RH.
A. NITSCHKE, TÜBINGEN
H. RIETSCHEL, WÜRZBURG
E. ROMINGER, FREIBURG I. BR.
B. DE RUDDER, FRANKFURT A. M.
A. WISKOTT, MÜNCHEN

84. BAND, 4. HEFT
MIT 42 TEXTABBILDUNGEN
(ABGESCHLOSSEN AM 9. SEPTEMBER 1960)

SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
1960

Z. Kinderheilk.

Preis DM 25,60

Zeitschrift für Kinderheilkunde

Begründet 1910. Herausgegeben von H. Finkelstein, E. Freudenberg, L. Langstein, M. v. Pfaundler, C. v. Pirquet, B. Salge, B. de Rudder, W. Keller, R. Degkwitz, E. Rominger u. a. Berlin, Springer.

Die Zeitschrift erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials zur Ermöglichung raschester Veröffentlichung zwanglos in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden vereinigt werden.

Manuskripte nehmen entgegen:

Professor *Dr. C. Bennholdt-Thomsen*, Köln, Universitätskinderklinik,

Professor *Dr. Dr. h. c. E. Rominger*, Freiburg i. Br., Bergleweg 4,

Professor *Dr. B. de Rudder*, Frankfurt a. M.-Süd 10, Ludwig-Rehn-Str. 14.

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von DM 20,— für den 16seitigen Druckbogen, jedoch im Höchstfalle DM 60,— für die Arbeit.

Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind. Der Autor verpflichtet sich, sie auch nachträglich nicht an anderer Stelle zu publizieren. Mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag geht das Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder einschließlich des Rechts der photomechanischen Wiedergabe oder einer sonstigen Vervielfältigung an den Verlag über. Jedoch wird gewerblichen Unternehmen für den innerbetrieblichen Gebrauch nach Maßgabe des zwischen dem Börsenverein des Deutschen Buchhandels e. V. und dem Bundesverband der Deutschen Industrie abgeschlossenen Rahmenabkommens die Anfertigung einer photomechanischen Vervielfältigung gestattet. Wenn für diese Zeitschrift kein Pauschalabkommen mit dem Verlag vereinbart worden ist, ist eine Wertmarke im Betrage von DM 0,30 pro Seite zu verwenden. *Der Verlag läßt diese Beträge den Autorenverbänden zufließen.*

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit zusammen 40 Sonderdrucke unentgeltlich.

Bei Arbeiten aus Instituten, Kliniken usw. ist eine Erklärung des Direktors oder eines Abteilungsleiters beizufügen, daß er mit der Publikation der Arbeit aus dem Institut bzw. der Abteilung einverstanden ist und den Verfasser auf die Aufnahmebedingungen aufmerksam gemacht hat.

Im Interesse der unbedingt gebotenen Sparsamkeit wollen die Herren Verfasser auf knappste Fassung ihrer Arbeiten und Beschränkung des Abbildungsmaterials auf das unbedingt erforderliche Maß bedacht sein.

Springer-Verlag

Heidelberg
Neuenheimer Landstraße 28—30
Fernsprecher 27901

Berlin-Wilmersdorf
Heidelberger Platz 3
Fernsprecher 830301

84. Band — 4. Heft

Inhaltsverzeichnis

Seite

Hansen, H. G., Zur Vitamin K-Prophylaxe und -Therapie bei Frühgeborenen. Mit 5 Textabbildungen 327

Schmidt, E., Grippevirushemmstoffe in Frauenmilch und Kuhmilch. I. Mitteilung. Vergleichende Untersuchungen über Neuraminsäuregehalt und die Höhe des Hemmtiters im Hämagglutinationstest. Mit 2 Textabbildungen 339

Vivell, O., u. T. Sick, Immunelektrophoretische Untersuchungen über die Entwicklung der Serumproteine beim Menschen. Mit 10 Textabbildungen 349

Ballowitz, L., G. Fleischhauer u. B. Stück, Blutaustauschtransfusionen im geschlossenen System mit einer Druck- und Saugpumpe. Mit 2 Textabbildungen 365

Paul, J., Kausalgiegenese der rezidivierenden Nabelkoliken bei Kindern. Mit 4 Textabbildungen 369

Dehnert, J., Zur Diagnostik der Colienteritis 393

Rohwedder, H. J., u. H. Eufinger, Harnleiterostiumstenosen und Harnleiterostiumdivertikel als Ursache chronisch rezidivierender Pyurien im Kindesalter. Mit 14 Textabbildungen 399

Scholz, E., Die Bedeutung des extracellulären Flüssigkeitsvolumens für die wachstumsgesetzliche Sonderstellung des Säuglingsalters. Mit 1 Textabbildung 412

Peltonen, T., u. L. Hirvonen, Die Veränderung im Blutkreislauf und in der Atmung bei der Geburt. Mit 4 Textabbildungen 422

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinn der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Weitere Vereinfachung der Impfprophylaxe mit

QUATRO-VIRELON®

Adsorbat-Impfstoff Behringwerke · Staatlich geprüft

zur Grundimmunisierung der Säuglinge und Kleinkinder gegen

Poliomyelitis
Diphtherie
Pertussis
Tetanus

Handelsformen:
Ampulle mit 1 ml
A.P. mit 10 Amp. zu 1 ml
A.P. mit 15 ml

FARBWERKE HOECHST AG vormals Meister Lucius & Brüning FRANKFURT (M)-HOECHST
Abteilung »Behring-Präparate«

MH 42

Die handliche Stückform

vereinigt jetzt die bekannten Vorzüge des flüssigen Praecutan mit der bequemen Anwendung eines Reinigungsmittels in Stückform.

Praecutan-fest ist alkali- und seifenfrei, besitzt vorzügliche Reinigungskraft und ausgezeichnete Hautverträglichkeit, ist ungefärbt, nicht parfümiert und völlig reizlos, ergiebig und sparsam im Gebrauch.

Daher: Zum hautschonenden Waschen und Baden bei empfindlicher und kranker Haut

Praecutan fest

Erhältlich in Apotheken und Drogerien
Alleinverkauf DRUGOFA G. M. B. H., Köln, Schildergasse 84 (Postfach 367)

Die Prognose chronischer Erkrankungen
Long-term Observations of Chronic Diseases

Herausgegeben von Professor Dr. FRIEDRICH LINNEWEH,
Direktor der Universitäts-Kinderklinik, Marburg a. d. Lahn

Mit 91 Abbildungen. VIII, 404 Seiten (davon 66 Seiten in englischer Sprache) Gr.-8°.
1960. Ganzleinen DM 98,—
(15 Beiträge in englischer, 69 Beiträge in deutscher Sprache)

SPRINGER-VERLAG • BERLIN • GÖTTINGEN • HEIDELBERG

Kinderarzt
Dr. Schede's Kindersanatorium
„Klaus-Andreas-Heim"
(17 b) Uhlingen, Breitwiesenhof, südl. Hochschwarzw. 659–950 m.
35 Kd. 0—13 J., Unterricht. StÄnd. kinderfachärztl. Betreuung i. Haus. Hallenschwimmbad

Die „larvierte Psychotherapie" der Enuresis nocturna mit nach Dr. Traeber, Heilgerät DBP 827696 (kassenüblich)
Reflexbildend durch konsequentes sofortiges Wecken
Hendrika M. Traeber KG., Düsseldorf, Klever Straße 66
Ruf 44 56 20 (9–10 Uhr)

Uroflex

Wenn die Leber
eine Stütze braucht

Cholin, Methionin,
Vitamine des B-Komplexes,
Vitamin E

Litrison®

HUMANA*

Durch die quantitative und qualitative Angleichung aller Nahrungskomponenten ist die mögliche Nachbildung der Muttermilch nach dem heutigen Stand der Forschung in der neuen HUMANA-Säuglingsnahrung verwirklicht.

* SÄUGLINGSNAHRUNG NACH DEM VORBILD DER MUTTERMILCH

Zeitschrift für Kinderheilkunde 84, 327—338 (1960)

Aus der Universitäts-Kinderklinik Kiel (Direktor: Prof. Dr. W. Catel)

Zur Vitamin K-Prophylaxe und -Therapie bei Frühgeborenen

Von

H. G. Hansen

Mit 5 Textabbildungen

(Eingegangen am 4. April 1960)

Seit die zwar seltenen, jedoch nachgewiesenen schädlichen Wirkungen der wasserlöslichen Derivate des Vitamin K bekannt geworden sind[1, 2, 3, 4, 6, 11, 19, 22, 23, 24, 34–38], gilt heute auf Grund hinreichender klinischer und tierexperimenteller Erfahrungen das synthetisch hergestellte fettlösliche, dem natürlichen Vitamin K_1 entsprechende Vitamin K als das Mittel der Wahl bei der Behandlung des durch Mangel an Prothrombin, Faktor VII, IX und X hervorgerufenen Morbus haemorrhagicus neonatorum. Die Entdeckung der Nachteile wasserlöslicher Vitamin K-Derivate bei Neu- und Frühgeborenen wurde durch die Empfehlung einer betont hohen Dosierung[2a, 31a, 38a] zweifellos begünstigt. Um diesem Fehler — namentlich in Anbetracht der chemischen Strukturverwandtschaft beider K-Derivate — nicht erneut zu unterliegen, war es notwendig, die Frage der in Pädiatrie und Gynäkologie auch heute vielfach noch großzügig gehandhabten Dosierung des Vitamin K aufzugreifen und an einer größeren Zahl von Frühgeborenen folgendes vergleichend zu untersuchen: 1. sind bei verschiedenen Dosen eines therapeutisch oder prophylaktisch applizierten Vitamin K_1 schädliche Wirkungen im Sinne der Innenkörperbildung, Methämoglobinämie, Hämolyse und Hyperbilirubinämie zu erwarten, 2. bestehen eindeutige Wirkungsunterschiede zwischen kleinen und großen Vitamin K_1-Dosen hinsichtlich der Normalisierung des Gerinnungsablaufes, 3. welche klaren Richtlinien können für die optimale prophylaktische und therapeutische Dosierung des Vitamin K_1 gegeben werden.

Methodik

Die frühgeborenen Kinder wiesen ein Körpergewicht zwischen 1620 und 2500 g auf (Mittel 2100 g). Im 1:1-Versuch wurde eine Gruppe unbehandelter Säuglinge mit je einer Gruppe solcher verglichen, die innerhalb der ersten 24 Std post partum (durchschnittlich nach 12,75 Std) 1 mg (20 Kinder), 2 mg (23 Kinder), 5 mg (12 Kinder) bzw. 10 mg (10 Kinder) Vitamin K_1* intramuskulär erhielten. Die Untersuchun-

* Konakion der Fa. Hoffmann-La Roche, Grenzach (Baden).

gen wurden am 1., 4., 7., 10. und 13. Lebenstag vorgenommen. Am 1., 4. und 10. Tag gelangte durch Nabelvenen- bzw. Venenpunktion gewonnenes Blut, am 7. und 13. Tag Capillarblut aus der Ferse zur Untersuchung. An den 3 erstgenannten Tagen wurden folgende Bestimmungen ausgeführt: Hämoglobin, Erythrocyten, Reticulo-

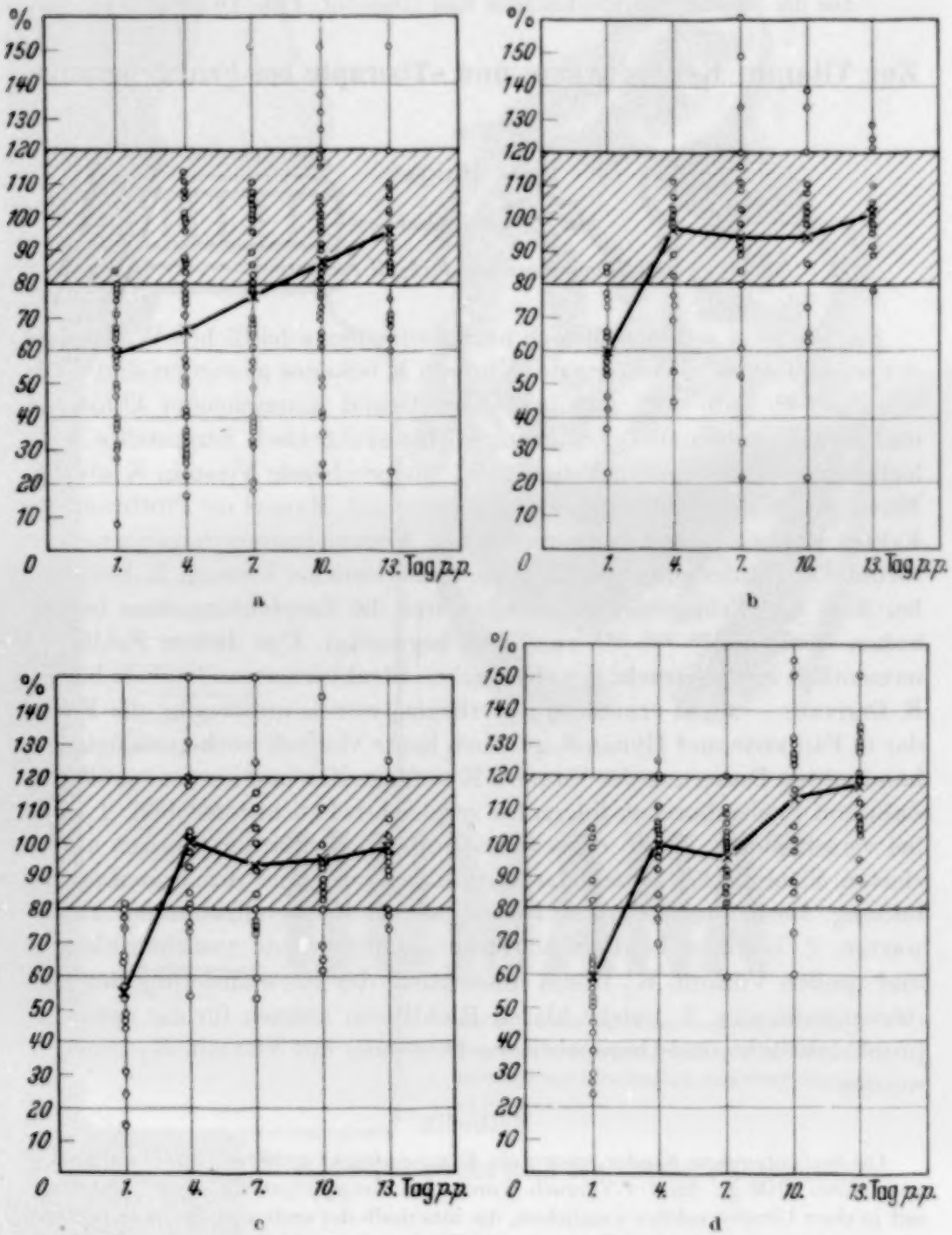


Abb. 1. Prozentuale Thromboplastinzeitwerte (Quick-Test): a unbehandelte Kinder (47 Frühgeborene), b mit 1 mg Konakion behandelte Kinder (20 Frühgeborene), c mit 2 mg Konakion behandelte Kinder (23 Frühgeborene), d mit 5 bzw. 10 mg Konakion behandelte Kinder (22 Frühgeborene)

cyten, Thrombocyten, osmotische Resistenz, Bilirubin im Serum, Heinzkörper, Thromboplastinzeit, Faktor V und Faktor VII und in einem Teil der Fälle Methämoglobin. Am 7. und 13. Tag wurden Hämoglobin, Erythrocyten, Reticulocyten, Heinzkörper, Thrombocyten und Thromboplastinzeit (FIECHTER[8]) bestimmt. Die Verwendung von Mikromethoden erlaubte es, trotz der Vielzahl der Untersuchungen mit höchstens 2,5—3,0 ml Blut auszukommen. Die oben angeführten Gruppen sind

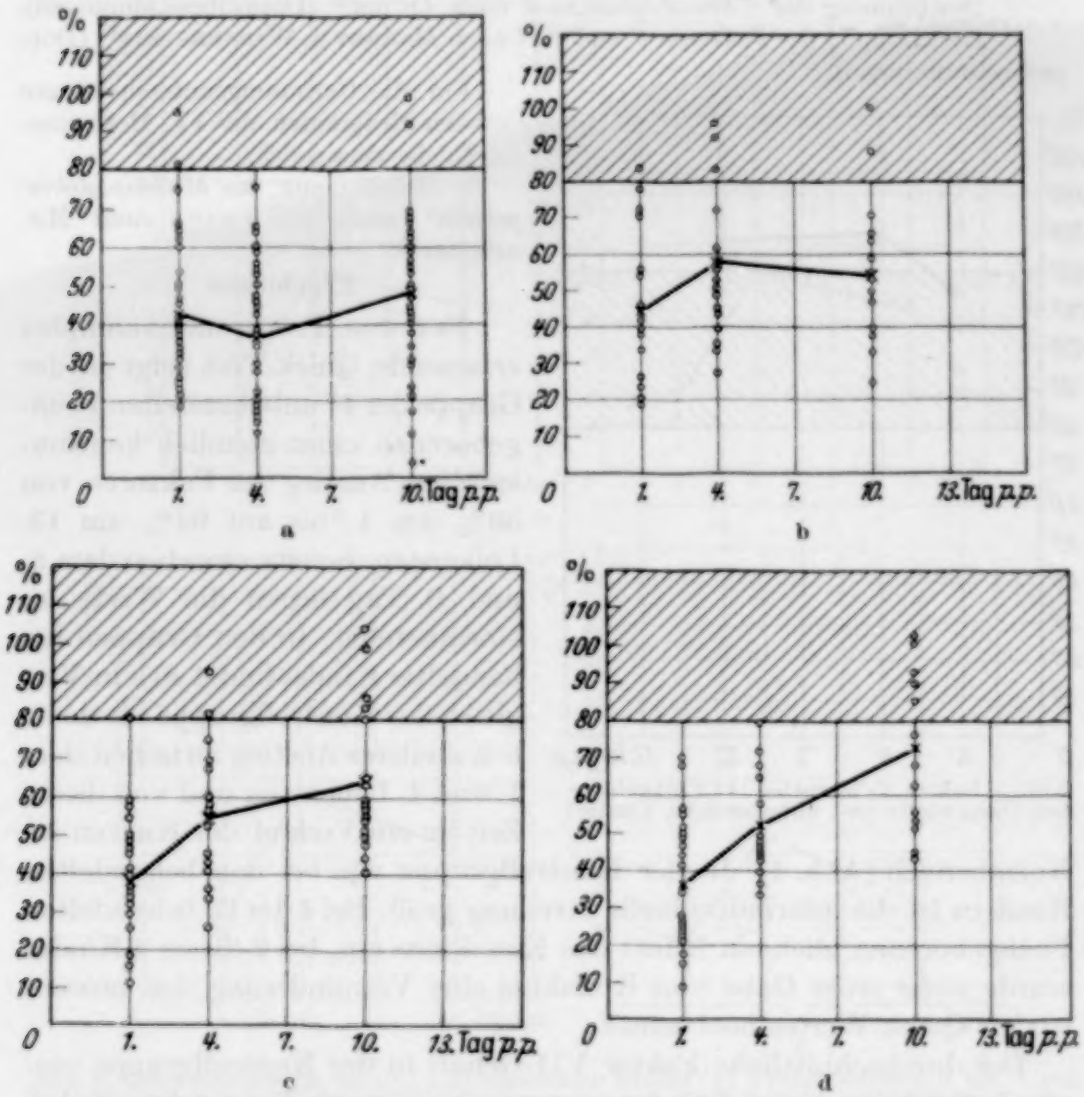


Abb. 2. Faktor VII-Werte: a unbehandelte Kinder (45 Frühgeborene), b mit 1 mg Konakion behandelte Kinder (19 Frühgeborene), c mit 2 mg Konakion behandelte Kinder (23 Frühgeborene), d mit 5 bzw. 10 mg Konakion behandelte Kinder (22 Frühgeborene)

vergleichbar, da alle Säuglinge unter gleichen Bedingungen aufgezogen wurden und die durchschnittlichen Geburtsgewichte nicht wesentlich von einander abwichen.

Die Methoden im einzelnen:

1. *Hämoglobinbestimmung* mit Hilfe des Hellige-Hämometers.

2. *Erythrocyten* wurden in der üblichen Kochsalzverdünnung in der Zählkammer (NEUGEBAUER) gezählt (Doppelbestimmungen).

3. *Reticulocyten* und *Heinzkörper* nach HEILMEYER bzw. GASSER[9] nach Färbung mit 1prozentiger Brillantkresylblaulösung.

4. Thrombocyten wurden im Vitalpräparat mit Hilfe des Phasenkontrastverfahrens nach der Methode von Feissly u. Lüdin[7] gezählt (Doppelbestimmungen).

5. Osmotische Resistenz der Erythrocyten wurde geprüft in hypotonischer Kochsalzlösung mit frisch entnommenem, nicht defibriniertem Venenblut.

6. Bilirubinbestimmung im Serum nach Jendrassik u. Cleghorn[15] in der Modifikation nach With[39].

7. Bestimmung der *Thromboplastinzeit* nach Quick[25] (Doppelbestimmungen).

8. Bestimmung der *Faktoren V und VII* nach Marbet u. Winterstein[21] (Doppelbestimmungen).

Für die Gerinnungsuntersuchungen wurden Reagentien der Fa. Hoffmann-La Roche verwendet.

9. Bestimmung des *Methämoglobingehalts** nach Havemann und Mitarbeiter[14].

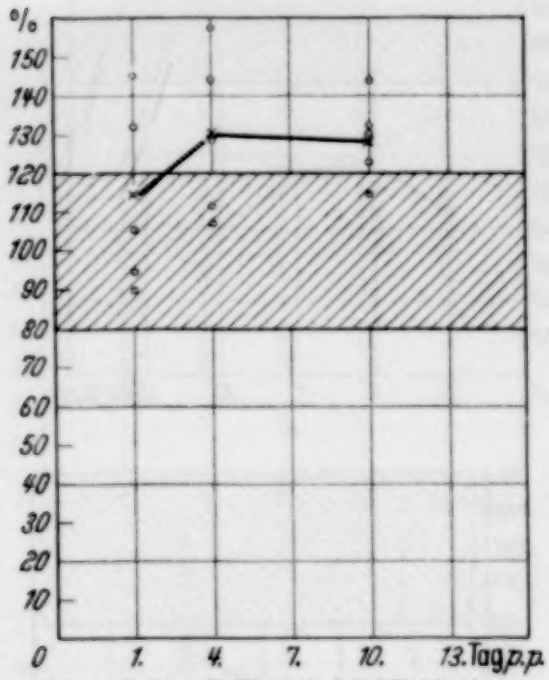


Abb. 3. Faktor V-Werte bei 112 Frühgeborenen (behandelte und unbehandelte Kinder)

Ergebnisse

Der den Prothrombinkomplex erfassende Quick-Test zeigt in der Gruppe der 47 unbehandelten Frühgeborenen einen ziemlich kontinuierlichen Anstieg der Faktoren von 59% am 1. bis auf 94% am 13. Lebenstag, bereits zwischen dem 8. und 9. Tag liegen die Werte im Normbereich. In den Gruppen behandelter Kinder findet sich im Vergleich zur Kontrollgruppe ein deutlich steilerer Anstieg zwischen dem 1. und 4. Lebenstag und von dieser Zeit an ein Verlauf der Kurven im Normbereich (Abb. 1). In der Kontrollgruppe wie bei den behandelten Kindern ist die interindividuelle Streuung groß. Bei 4 der 65 behandelten Frühgeborenen blieb ein Effekt des Konakions aus, bei 2 dieser 4 Kinder wurde sogar trotz Gabe von Konakion eine Verminderung des prozentualen Quick-Wertes beobachtet.

Der durchschnittliche Faktor VII-Gehalt in der Kontrollgruppe vermindert sich bis zum 4. Lebenstag etwas, bis zum 10. Tag erfolgt ein Anstieg um durchschnittlich 12%. Bei den behandelten Kindern tritt an Stelle der Verminderung eine Zunahme des Faktor VII-Gehalts bis zum 4. Lebenstag, nach Applikation von 2, 5 und 10 mg ist der Anstieg jeweils etwas steiler und länger anhaltend im Vergleich zu der mit 1 mg behandelten Gruppe (Abb. 2). Bei allen mit Konakion behandelten Gruppen bleibt der mittlere Faktor VII-Gehalt in den ersten 10 Tagen unterhalb des Normbereichs.

* Die Untersuchungen wurden dankenswerterweise von Herrn Dr. W. Kübler, Universitäts-Kinderklinik Kiel, ausgeführt.

Der durchschnittliche Faktor V-Gehalt der Kontrollgruppe und der 3 Gruppen behandelter Kinder unterscheidet sich nicht nennenswert. Die Durchschnittswerte aller 112 untersuchten Kinder liegen an der oberen Normgrenze (Abb. 3).

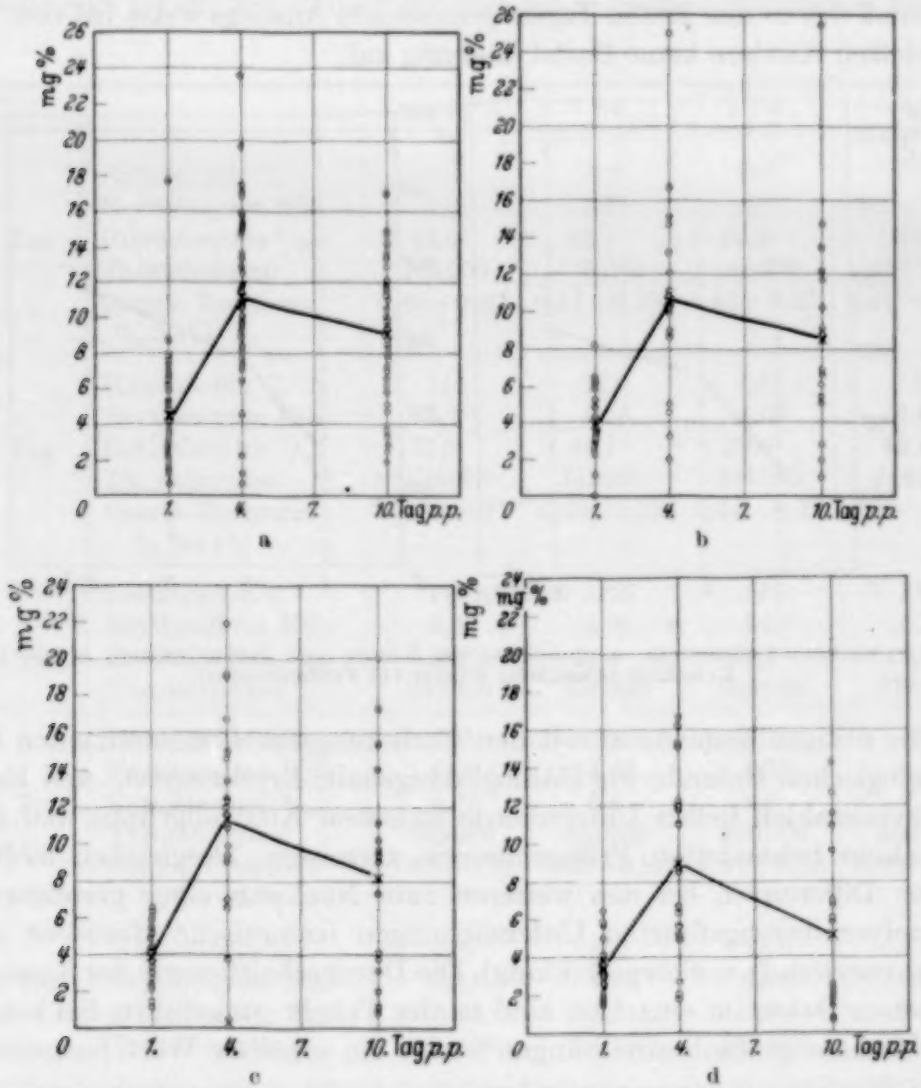


Abb. 4. Bilirubinwerte im Serum: a unbehandelte Kinder (47 Frühgeborene), b mit 1 mg Konakion behandelte Kinder (20 Frühgeborene), c mit 2 mg Konakion behandelte Kinder (23 Frühgeborene), d mit 5 bzw. 10 mg Konakion behandelte Kinder (22 Frühgeborene)

Bei Berechnung der Beziehung zwischen Dosis und Wirkungssteigerung ergibt sich folgendes: Beim Quick-Test als Summenbestimmung für Prothrombin, Faktor V und VII erweist sich der Anstieg vom 1. zum 4. Tag als signifikant steiler bei Verwendung von 5 bzw. 10 mg Konakion als bei Verabfolgung von 1 und 2 mg. Bei den Faktor VII-Bestimmungen läßt sich der etwas steilere Anstieg der Werte bei Applikation höherer Dosen (2, 5 und 10 mg) zwischen dem 1. und 4. Tag statistisch nicht sichern, wohl dagegen der Anstieg zwischen dem 1. und 10. Tag.

Die am 1., 4. und 10. Lebenstag gemessenen Bilirubinwerte des Serums ergeben in allen Versuchsgruppen einen auffallend ähnlichen Kurvenverlauf mit einer deutlichen Zunahme zwischen dem 1. und 4. Lebenstag und einer bis zum 10. Tag einsetzenden Verminderung (Abb. 4). Das Ausmaß des in den ersten Tagen gemessenen Anstiegs weist bei den behandelten Kindern keine Dosisbeziehung auf.

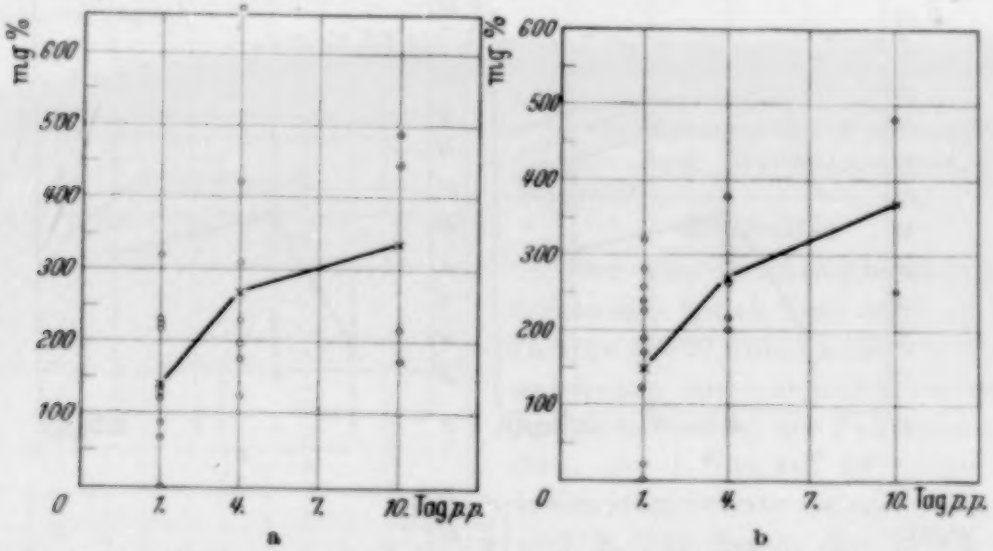


Abb. 5. Methämoglobinwerte: a unbehandelte Kinder (10 Frühgeborene), b mit 1 mg Konakion behandelte Kinder (11 Frühgeborene)

Die übrigen gemeinsam mit den Gerinnungsfaktoren ermittelten hämatologischen Befunde wie Hämoglobingehalt, Erythrocyten- und Reticulocytenzahlen ließen Unterschiede zwischen Kontrollgruppe und mit Konakion behandelten Frühgeborenen vermissen. Desgleichen fehlten solche Differenzen bei den weiteren zum Nachweis einer gesteigerten Hämolyse durchgeführten Untersuchungen (osmotische Resistenz der Erythrocyten, Innenkörperbildung). Die Durchschnittswerte der hämatologischen Daten im einzelnen sind in der Tabelle aufgeführt. Bei keiner der Methämoglobinbestimmungen wurde ein erhöhter Wert festgestellt (Abb. 5).

Diskussion

Die Untersuchungen wurden ausschließlich an Frühgeborenen durchgeführt, weil diese infolge des besonders ausgeprägten Mangels an Gerinnungsfaktoren jene Gruppe von Neugeborenen darstellen, bei der die Vitamin K-Prophylaxe nach überwiegender Auffassung grundsätzlich und die Vitamin K-Therapie besonders häufig notwendig ist. Zudem begünstigen mehrere prädisponierende Faktoren (größerer Anteil fetalen Hämoglobins, höherer Vitamin E-Mangel post partum (Ströder und Mitarbeiter), Instabilität des zum Erythrocytenschutz notwendigen Glutathions (Erlandson[6a]), allgemein größere Empfindlichkeit der Ery-

throcyten gegenüber oxydativen Noxen (KÜNZER[17]) das Auftreten von Innenkörpern, Hämolyse und Ikterus als mögliche Folge einer Vitamin K-Schädigung. Die in Bezug auf die Erfassung von Schädlichkeiten günstigen Voraussetzungen bei Frühgeborenen gelten indessen nicht uneingeschränkt für die Ermittlung der geringsten optimal wirksamen Dosen.

Tabelle

		Kontrollen	1 mg	2 mg	5 u. 10 mg
1. Tag	Hämoglobin %	123	119	125	117
	Erythrocyten Mill.	4,89	4,79	4,97	4,77
	Reticulocyten ‰	43,2	42,4	45,4	50,0
	Thrombocyten	168000	159000	186000	187700
	Osmot. Resistenz % NaCl	0,44—0,30	0,44—0,29	0,42—0,27	0,42—0,27
4. Tag	Hämoglobin %	114	121	121	118
	Erythrocyten Mill.	4,75	4,76	4,67	4,67
	Reticulocyten ‰	37,9	44,1	39,5	43,0
	Thrombocyten	199600	143200	224800	216200
	Osmot. Resistenz % Na Cl	0,43—0,27	0,43—0,29	0,41—0,27	0,40—0,25
7. Tag	Hämoglobin %	125	123	128	118
	Erythrocyten Mill.	4,97	4,99	5,05	4,75
	Reticulocyten ‰	12,2	12,6	13,1	11,0
	Thrombocyten	242900	236000	265000	279000
10. Tag	Hämoglobin %	112	109	112	111
	Erythrocyten Mill.	4,59	4,60	4,52	4,60
	Reticulocyten ‰	6,73	8,4	8,0	7,4
	Thrombocyten	285000	253000	326500	366000
	Osmot. Resistenz % Na Cl	0,43—0,29	0,43—0,29	0,41—0,28	0,40—0,2
13. Tag	Hämoglobin %	116	106	117	107
	Erythrocyten Mill.	4,71	4,45	4,68	4,38
	Reticulocyten ‰	5,23	5,3	5,6	8,0
	Thrombocyten	286800	290100	363300	384000

Durchschnittswerte der hämatologischen Untersuchungen. Kontrollen: 47 Frühgeborene; 1 mg Konakion: 20 Frühgeborene, 2 mg Konakion: 23 Frühgeborene, 5 und 10 mg Konakion: 22 Frühgeborene.

Denn die Wirksamkeit des Vitamin K, das als Komponente eines Fermentsystems in der Leber an der Bildung der Gerinnungsfaktoren Prothrombin, Faktor VII, IX und X beteiligt ist, steht in Abhängigkeit von der Funktionstüchtigkeit dieses Organs. So müssen wahrscheinlich die im Hinblick auf die Normalisierung des Prothrombinkomplexes bisher beobachteten Versager der Therapie zumindest teilweise auf die funktionelle Unreife der Leber bezogen werden. Bei Untersuchungen an Frühgeborenen wird man daher in besonderem Maße damit rechnen müssen, daß die Anzahl der Fälle mit geringem oder fehlendem Vitamin K-Effekt der Berechnung der

Durchschnittswerte in stärkerem Maße im Sinne einer Verminderung zur Last fallen, als dies bei ausgetragenen Neugeborenen der Fall ist.

Die viel geringere toxische Wirkung des natürlichen fettlöslichen Vitamin K_1 und seiner synthetischen Analoga im Vergleich zu den wasserlöslichen Vitamin K-Derivaten ist tierexperimentell weitgehend gesichert. Diese geringere Toxicität von Vitamin K_1, welches im Gegensatz zu Menadionphosphaten (z. B. Synkavit) in der 3-Stellung eine zusätzliche Seitenkette mit 20 C-Atomen aufweist, ist wahrscheinlich auf einen langsameren Zerfall im Körper und die infolgedessen stets geringere Konzentration erythrocytenschädigender Spaltprodukte zurückzuführen (Zbinden[40]). Vorübergehende Hämolyse, Hämoglobinurie und Methämoglobinurie lassen sich beim Hund nur bei sehr hoher intravenöser Dosierung (100—150 mg/kg mehrfach) erzielen. Innenkörperbildung konnte bei täglichen Mengen von 100 mg/kg subcutan oder intravenös weder bei der Maus noch beim Hund erzeugt werden. Dennoch erscheint prinzipiell die Möglichkeit einer Schädigung gegeben, da sowohl Menadiondiphosphat als auch synthetisches Vitamin K_1 Derivate des eigentlichen und relativ toxischen Vitamingrundkörpers — des 1-4-Naphthochinons — sind.

Durch Vitamin K_1 (Konakion) bedingte Schädigungen im Sinne gesteigerter *Hämolyse mit Anämie, verminderter Erythrocytenresistenz* oder *Methämoglobinbildung* wurden in keiner Gruppe der behandelten Kinder nachgewiesen. Sie fehlten auch in denjenigen Einzelfällen, die schon vor der Klinikeinweisung mit bis zu 80 mg Konakion wegen einer Melaena neonatorum behandelt worden waren. Die Beurteilung einer vermehrten Innenkörperbildung, die auf Grund tierexperimenteller Erfahrungen die am ehesten zu erwartende Schädigung darstellt, ist durch den Umstand erschwert, daß bei Frühgeborenen physiologischerweise ein relativ hoher Prozentsatz innenkörperhaltiger Erythrocyten gefunden wird (18% mit einem Anteil von mehr als 20‰ Innenkörper nach Willi u. Hartmeier[32]) und daß als auslösendes oder begünstigendes Moment auch andere Ursachen als die Vitamin K-Behandlung, z. B. die therapeutische Anwendung von Ascorbinsäure (Ströder und Mitarbeiter[26]), der hämolysebegünstigende Vitamin E-Mangel und infektiös-toxische Einflüsse in Betracht gezogen werden müssen. Der Anteil der bei mit Vitamin K_1 behandelten Frühgeborenen nachgewiesenen innenkörperhaltigen Erythrocyten lag immer niedriger als der von Willi[32] angegebene durchschnittliche Normalwert. Entsprechend diesen bisher erwähnten Ergebnissen fehlen auch jegliche Differenzen im durchschnittlichen Verhalten des *Serumbilirubinspiegels* behandelter und unbehandelter Kinder. Einzelfälle mit besonders hohen Bilirubinwerten finden sich in allen Gruppen. Die Indikation zur Austauschtransfusion auf Grund einer sicher nicht durch Blutgruppeninkompatibilität bedingten Hyperbilirubinämie (> 18 mg-%) bestand in der Kontrollgruppe und in den mit kleinen Vitamin

K-Dosen behandelten Gruppen in je 2 Fällen. Es ergibt sich kein Anhalt dafür, daß die Behandlung mit 1 mg Konakion die Methämoglobinbildung der Frühgeborenen fördert. Der in beiden Gruppen gefundene Anstieg der Werte zwischen dem 1. und 10. Lebenstag entspricht den Befunden, die KRAVITZ und Mitarbeiter[16a] bei Frühgeborenen und KÜNZER[18] sowie DRESCHER[5] bei ausgetragenen Neugeborenen erhoben haben. Der in der unbehandelten Gruppe bei einem schwerkranken, dyspeptischen Säugling festgestellte abnorme Wert konnte ursächlich nicht geklärt werden.

Das Fehlen einer nachweisbaren Schädigung bei unseren Frühgeborenen schließt naturgemäß die Möglichkeit einer solchen nicht völlig aus. Dies geht aus einer kürzlich von GASSER[9] publizierten Beobachtung hervor, wonach bei einem 2 Monate ante terminum geborenen Säugling (Geburtsgewicht 1220 g) nach Applikation von 8 mg Konakion zwischen dem 6. und 12. Lebenstag Ödeme, stärkerer Ikterus sowie nachfolgend Heinzkörperbildung und progrediente Anämie auftraten. Der Zustand wurde durch Bluttransfusionen behoben, ein Kernikterus trat nicht auf. Der Möglichkeit solcher Vorkommnisse wird man bei der Festlegung der Vitamin K_1-Dosierung auch in Zukunft Rechnung tragen müssen, wenngleich sie bisher absolute Ausnahmen darzustellen scheinen und mit großer Wahrscheinlichkeit durch prädisponierende konstitutionelle und im einzelnen heute noch nicht zu überschauende individuelle Faktoren begünstigt sind. Zusammenfassend darf man hinsichtlich der schädlichen Wirkungen des Vitamin K_1 feststellen, daß dieses in Prophylaxe und Therapie der Neugeborenen nicht zu entbehrende Medikament zweifellos weniger starke und weniger häufige toxische Nebenwirkungen entfaltet als von einer großen Zahl anderer gebräuchlicher Pharmaka bekannt ist. STRÖDER und Mitarbeiter[26] haben — eine sinnvolle Dosierung vorausgesetzt — dieser Auffassung auch hinsichtlich des Synkavits Ausdruck gegeben.

Die bei der Bestimmung der Gerinnungsfaktoren gefundenen Durchschnittswerte bei unbehandelten Kontrollkindern stimmen mit den in der Literatur angegebenen Werten weitgehend überein[12, 16, 28, 29, 30]. Die bekannte initiale Verminderung der zum Prothrombinkomplex gehörenden Faktoren kommt bei Bestimmung der Thromboplastinzeit (Quick-Test) am 4. Lebenstag nicht und bei Bestimmung des Faktors VII nur gering zum Ausdruck, weil das Maximum der Verminderung zu dieser Zeit schon überschritten ist. Während der prozentuale Thromboplastinzeitwert nach Konakionbehandlung relativ rasch in den Normalbereich gelangt, zeigt der Faktor VII-Gehalt zwar auch einen initialen Anstieg, bleibt jedoch während der Untersuchungsperiode bis zum 10. Tag unterhalb des Normbereiches. Dieses auch von anderen Autoren beobachtete Phänomen (KÜNZER[17]), daß die bei Komplexbestimmungen erhaltenen Werte durchschnittlich höher liegen als jene, die bei Bestimmung von Einzelfaktoren erhalten werden, kann bisher nicht befriedigend erklärt werden. Hin-

gegen ist es wahrscheinlich, daß der relativ geringe Einfluß der Vitamin K_1-Behandlung auf den Faktor VII-Gehalt sowohl durch die bei Frühgeborenen niedrigeren Ausgangswerte als möglicherweise auch durch ein geringeres Ansprechen der funktionell unreifen Leber auf die Vitamin K-Zufuhr bedingt ist. Der fehlende Einfluß des Vitamin K auf den Faktor V-Gehalt im Vergleich zur Kontrollgruppe entspricht der bisher weitgehend vertretenen Auffassung von der Vitamin K-Unabhängigkeit dieses Faktors. Im Vergleich zu anderen Autoren liegen jedoch auch die Normalwerte relativ hoch (obere Normgrenze). Solche Unterschiede sind möglicherweise methodisch bedingt, denn die Faktor V-Bestimmung weist die größten Schwankungen auf. Diese erklären sich teilweise daraus, daß im Bereich der niedrigen Zeitwerte geringe zeitliche Unterschiede bereits erhebliche Änderungen der Prozentwerte zur Folge haben können.

Hervorzuheben sind die durch Dosisvariation erzielten Ergebnisse. In unserem Krankengut fanden sich gesicherte Wirkungsdifferenzen zwischen kleinen (1 mg) und größeren (2, 5 und 10 mg) Dosen des Vitamin K_1 sowohl in Bezug auf die Faktor VII-Werte (zwischen dem 1. und 10. Tag) als auch auf die Quick-Werte (zwischen dem 1. und 4. Tag). Die Unterschiede im Verhalten des Faktor VII-Gehaltes und der im Quick-Test erhaltenen Werte sind nicht ohne weiteres zu erklären. Da der Gehalt an Faktor V schon unter physiologischen Bedingungen relativ hoch und zudem durch Vitamin K praktisch nicht beeinflußbar ist, könnte der Unterschied auf der stärkeren Wirkung höherer Vitamin K_1-Dosen auf das Prothrombin bedingt sein. Komplexbestimmungen, zu denen auch der Quick-Test gehört, beinhalten jedoch so viele unbekannte und mit unseren Methoden nicht erfaßbare Faktoren, daß eine so einfache Erklärung nicht ohne weiteres zulässig ist. Zusammenfassend kommen wir zu dem Schluß, daß die soeben erwähnten theoretisch interessanten Differenzen deshalb von keiner praktischen Bedeutung sind, weil auch mit den kleinen Vitamin K_1-Dosen (1—2 mg) bereits am 4. Tag ein Faktorengehalt erzielt wird, der durchschnittlich außerhalb jener Zone liegt, in der mit klinisch sich manifestierenden Blutungen zu rechnen ist.

Damit erscheint es uns gesichert, daß die vielenorts gebräuchliche Dosierung von 5 und 10 mg, einen oder mehrere Tage lang appliziert, unnötig ist. In weitgehender Übereinstimmung mit neuerdings publizierten Ergebnissen anderer Autoren (Ströder und Mitarbeiter[27], Willi[38b], Wespi[31]) kommen wir zu der Auffassung, daß als prophylaktische Vitamin K_1-Gabe beim frühgeborenen Kind die intramuskuläre Verabfolgung von 2 mg am 1. Lebenstag ausreichend ist. Als therapeutische Dosis bei manifesten Blutungen empfiehlt sich eine Dosierung von 2 mg pro die, 2—3 Tage lang, je nach Schwere des klinischen Bildes. Bei bedrohlichen Situationen kann die 1. Injektion intravenös verabreicht werden. Obwohl nach unseren Erfahrungen analog zu den Untersuchungen bei nicht blutenden

Frühgeborenen klinisch bedeutsame Unterschiede in der Wirkung kleiner und überhöhter Dosen auch bei ausgetragenen Neugeborenen nicht vorhanden sind, erscheint die erwähnte etwas höhere Dosierung bei Vorliegen eines manifesten Blutungsübels im Hinblick auf eine mögliche Unreife der Leber (Reizwirkung sog. Überschußdosen[13]) vorerst um so mehr angezeigt, da diese Vitamin K_1-Mengen als unschädlich angesehen werden dürfen. Eine weitere Erhöhung der Dosis empfiehlt sich jedoch nicht im Hinblick auf die immerhin möglichen oben erwähnten Schäden. Hinzu kommt, daß schon die Menge von 1 oder 2 mg Konakion eine Überschußdosis darstellt, da beim normalen Neugeborenen der Tagesbedarf mit 2—5 γ angegeben wird[13].

Unter 65 behandelten Kindern fanden sich 4, bei denen entweder der Anstieg der Gerinnungsfaktoren ausblieb oder sogar eine Verminderung des Faktorengehalts beobachtet wurde. Die Ursachen dieser fehlenden bzw. paradoxen Vitamin K-Wirkung sind nicht geklärt. Bei dem einen der 4 Frühgeborenen wird man eine hochgradige Colidyspepsie und Toxikose, asphyktische Zustände und eine schließlich hinzugetretene Pneumonie mit reduziertem Allgemeinzustand für die paradoxe Wirkung zumindest mitverantwortlich machen dürfen. Bei den anderen Säuglingen bestand eine im Vergleich zur Norm länger persistierende Hyperbilirubinämie. Es erscheint denkbar, daß sowohl persistierende Hyperbilirubinämie als auch mangelhafte Vitamin K-Wirkung Ausdruck der funktionellen Leberunreife sind. Als weitere Möglichkeit diskutiert Haupt[13] eine durch Vitamin K bedingte zusätzliche Schädigung des insuffizienten Lebergewebes.

Zusammenfassung

Bei 112 frühgeborenen Säuglingen wurde im 1:1-Versuch der prophylaktische, therapeutische und mögliche toxische Effekt verschiedener Dosen (1, 2, 5, 10 mg) des Vitamin K_1 (Konakion) untersucht. Die auf Grund tierexperimenteller Erfahrungen möglichen toxischen Einflüsse im Sinne einer gesteigerten Hämolyse mit Anämie, Hyperbilirubinämie, Innenkörper- und Methämoglobinbildung konnten bei keinem der behandelten Kinder nachgewiesen werden. Die Dosisvariation in den verschiedenen Gruppen ergab, daß prophylaktisch 2 mg einmalig am 1. Lebenstag (entsprechend durchschnittlich 1 mg pro Kilogramm Körpergewicht), therapeutisch 2 mg pro die, 2—3 Tage lang appliziert, ausreichend sind, um bei Frühgeborenen den Gehalt der Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren des Blutes nachhaltig zu beeinflussen.

Literatur

[1] Allison, A.: Lancet **1955/II**, 669.

[2] Bound, J., and T. Telfer: Lancet **1956/I**, 720.

[2a] Brändle, A.: Zur Frage der allgemeinen Vitamin K-Prophylaxe. Inaugural-Dissertation, Zürich 1952.

[3] Crosse, V., and T. Meyer: Amer. J. Dis. Child. **90**, 602 (1955).
[4] Crosse, V., T. Meyer and I. Gerrard: Arch. Dis. Childh. **30**, 501 (1955).
[5] Drescher, H., u. D. Schneider: Klin. Wschr. **33**, 528 (1955).
[6] Durand, C. H.: Le Conc. Méd. **80**, 1425 (1958).
[6a] Erlandson, M., and M. Hilgartner: J. Pediat. **54**, 566 (1959).
[7] Feissly, R., et H. Lüdin: Rev. Hémat. **4**, 481 (1941).
[8] Fiechter, N.: Schweiz. med. Wschr. **70**, 259 (1940).
[9] Gasser, C.: J. Pediat. **54**, 673 (1959).
[10] Gasser, C., u. J. Karrer: Helv. paediat. Acta **3**, 387 (1948).
[11] Gleiss, J.: Mschr. Kinderheilk. **106**, 58 (1958).
[12] Haupt, H.: Mschr. Kinderheilk. **104**, 1 (1956).
[13] Haupt, H., u. H. Krebs: Z. Kinderheilk. **81**, 330 (1958).
[14] Havemann, R., F. Jung u. B. v. Isselwitz jr.: Biochem. Z. **301**, 116 (1939).
[15] Jendrassik, L., u. R. A. Cleghorn: Biochem. Z. **289**, 1 (1936).
[16] Keuth, U.: Mschr. Kinderheilk. **107**, 353 (1959).
[16a] Kravitz, H., L. D. Elegant, E. Kaiser and B. M. Kagan: Amer. J. Dis. Child. **91**, 1 (1956).
[17] Künzer, W.: Mschr. Kinderheilk. **107**, 110 (1959).
[18] Künzer, W., u. W. Savelsberg: Klin. Wschr. **29**, 648 (1951).
[19] Laurance, B.: Lancet **1955/II**, 819.
[20] Loeliger, A., u. F. Koller: Acta haemat. (Basel) **7**, 3 (1952).
[21] Marbet, R., u. A. Winterstein: Methodische Anleitungen der Fa. Hoffmann-La Roche, Basel.
[22] Meyer, T., and I. Angus: Arch. Dis. Childh. **31**, 212 (1956).
[23] Moore, T., and I. Sharman: Lancet **1955/II**, 819.
[24] Nitsch, K.: Klin. Wschr. **35**, 363 (1957).
[25] Quick, A.: The Physiology and Pathology of Hemostasis. London: H. Klington 1951.
[26] Ströder, J., W. Künzer u. G. Mühlke: Klin. Wschr. **35**, 857 (1957).
[27] Ströder, J., W. Künzer u. G. Mühlke: Dtsch. med. Wschr. **84**, 1553 (1959).
[28] Venezia, R., P. Griguel et C. Jakév: Pédiatrie **13**, 571 (1958).
[29] Vest, M., u. W. Meier: Ann. paediat. (Basel) **189**, 261 (1957).
[30] Wespi, H. J.: Méd. et Hyg. (Genève) **16**, 90 (1958).
[31] Wespi, H. J.: Ther. d. Gegenw. **98**, 5 (1959).
[31a] Widenbauer, R., u. U. Krebs: Mschr. Kinderheilk. **90**, 173 (1942).
[32] Willi, H., u. F. Hartmeier: Schweiz. med. Wschr. **80**, 1091 (1950).
[33] Willi, H.: Ergebn. inn. Med. Kinderheilk., N. F. **2**, 467 (1951).
[34] Willi, H.: Helv. paediat. Acta **11**, 325 (1956).
[35] Willi, H.: Schweiz. med. Wschr. **86**, 1453 (1956).
[36] Willi, H.: Méd. et Hyg. (Genève) **14**, 448 (1956).
[37] Willi, H.: Ann. paediat. (Basel) **188**, 316 (1957).
[38] Willi, H.: Ann. Paediat. Fenn. **3**, 283 (1957).
[38a] Willi, H.: Mschr. Kinderheilk. **83**, 347 (1940).
[38b] Willi, H., M. Vest, C. Käser u. F. Scheier: VII. Internat. Kongr. Haematol. Rom, September 1958.
[39] With, T. K.: Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **278**, 120 (1943).
[40] Zbinden, G., K. Schärer u. A. Studer: Schweiz. med. Wschr. **87**, 1238 (1957).

Dozent Dr. H. G. Hansen, Kiel, Fröbelstraße 15/17,
Universitäts-Kinderklinik

Zeitschrift für Kinderheilkunde 84, 339—348 (1960)

Aus der Universitäts-Kinderklinik Köln
(Direktor: Prof. Dr. C. Bennholdt-Thomsen)

Grippevirushemmstoffe in Frauenmilch und Kuhmilch*

I. Mitteilung

Vergleichende Untersuchungen über Neuraminsäuregehalt und die Höhe des Hemmtiters im Hämagglutinationstest

Von

Eberhard Schmidt

Mit 2 Textabbildungen

(Eingegangen am 1. April 1960)

Die Frage der statistisch erwiesenen unterschiedlichen Resistenz frauenmilch- und kuhmilchernährter Säuglinge, insbesondere gegenüber gastrointestinalen Infekten[10, 11, 14, 15, 34, 39] hat durch den Nachweis von Grippevirushemmstoffen in Frauenmilch[16, 21, 23, 38] und Kuhmilch[29, 30, 32] neue Aspekte erhalten. Während der Schwerpunkt der Untersuchungen auf die biochemischen Grundlagen der Beziehungen zwischen Viren, Körperzellen und Inhibitoren gerichtet ist, erscheint im Hinblick auf die Hämagglutinations-(HA) Hemmstoffe nicht nur die Kenntnis der quantitativen Verhältnisse, sondern auch deren Abhängigkeit vom Laktationsalter von Interesse. Auf diese beiden Fragen ist die vorliegende Mitteilung gerichtet.

Die hämagglutinierenden Eigenschaften von Influenzavirus wurden 1941 unabhängig voneinander von Hirst[18] und McClelland[31] entdeckt. Die Adsorption des Virus an den Erythrocyten und seine nachfolgende Elution ist seither durch die Annahme einer Enzymreaktion zwischen dem Virus und einem spezifischen Receptor der Zelle gedeutet worden[19]. In der Folge häuften sich Beobachtungen, nach denen verschiedene biologische Flüssigkeiten menschlichen und tierischen Ursprungs die Fähigkeit besitzen, die Hämagglutination durch Influenzaviren bzw. die Gruppe der „Myxoviren", zu hemmen[1, 7, 12, 35, 40, 41]. Bei diesen Stoffen handelt es sich um Glykoproteine, Mucoide oder Mucine[36], deren Reaktionsfähigkeit mit dem Influenzavirus auf dem Gehalt an endständiger Neuraminsäure beruht. Letztere wurde 1941 von Klenk als Spaltprodukt der Ganglioside entdeckt. Nachdem Gottschalk u. Lind[13] die enzymatische Spaltbarkeit hämagglutinationshemmender Mucoproteine durch Influenzavirus nachgewiesen hatten, konnten Klenk, Faillard u.

* Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Unterstützung zur Durchführung der Versuche.

Auszugsweise vorgetragen auf der Tagung der Rheinisch-Westfälischen Kinderärztevereinigung am 14. 5. 1960 in Soest i. Westf.

LEMFFRID[24] N-Acetylneuraminsäure als Spaltprodukt der enzymatischen Reaktion zwischen Influenzavirus und Harnmucin darstellen. KLENK u. STOFFEL[26] zeigten kurz darauf, daß auch die Zellreceptoren für das Influenzavirus N-Acetylneuraminsäure enthalten, also in dieser Hinsicht mit der prosthetischen Gruppe der Mucoproteine mit Inhibitorwirkung identisch sind. Es wird angenommen, daß die Ablenkung des Virusenzyms, der Virusneuraminidase vom Zellreceptor auf die prosthetische Neuraminsäure der Inhibitoren, kompetitiv zu verstehen ist[6, 45].

Neuraminsäurehaltige Glykoproteine wurden aus menschlichem Harn[41, 25], Sputum[35], Submaxillarismucin vom Rind[25] und Schwein[2], aus den epithelialen Mucinen des Bronchial-, Gastrointestinal- und Genitaltraktes[46], aus Eiklar[33], aus menschlichem[5, 43, 47] und tierischem Serum[2, 5, 33, 43, 46, 47], aus Liquor cerebrospinalis[44] und aus Meconium[9, 49, 50] dargestellt.

HOOVER, BRAUN u. GYÖRGY[21] berichteten 1953 über neuraminsäurehaltige Mucopolysaccharide in der Frauenmilch. Diese ließen sich nach Entfettung, Enteiweißung und Dialyse aus der nichtdialysierbaren Restfraktion mit Alkohol oder Aceton ausfällen. Bei verschiedenen Alkoholkonzentrationen fallen Mucopolysaccharidfraktionen mit unterschiedlichem HA-Hemmtiter und Neuraminsäuregehalt aus[38]. Am Rande sei erwähnt, daß GYÖRGY u. ZILLIKEN mehrfach auf Beziehungen der Virushemmstoffe der Frauenmilch zu den Wuchsstoffen für Lactobacillus bifidus var. penn. hingewiesen haben[16, 17, 48, 49].

Die HA-Inhibitorwirkung der Kuhmilch wurde 1949 von LANNI[30] mitgeteilt. Er fand sie im wesentlichen auf den nichtdialysierbaren Anteil der Molke beschränkt. ODIN[32] wies 1952 auf den Gehalt dieser Hemmsubstanzen an Neuraminsäure hin, die von KUHN, BROSSMER und SCHULZ[29] als prosthetische Gruppe der Mucoproteine des Kuhcolostrums gewonnen wurden.

Frauenmilch ist reicher an Neuraminsäure als Kuhmilch[3, 4, 27, 49]. Im jeweiligen Colostrum finden sich höhere Werte als in der regulären Milch. Die in der Literatur berichteten Ergebnisse beruhen auf Untersuchungen an nicht übereinstimmenden Milchfraktionen und sind teilweise mit unterschiedlichen Methoden erarbeitet worden (s. u.). Vergleichende Untersuchungen über den HA-Hemmtiter gegenüber Grippeviren in Frauenmilch und Kuhmilch liegen unseres Wissens noch nicht vor.

Material und Methoden

Frauenmilchproben: Es wurden insgesamt 30 Proben von 20 Müttern untersucht. Die durch Abpumpen gewonnenen Versuchsmengen wurden bei 4°C aufbewahrt und spätestens binnen 12 Std eingefroren, wenn sie nicht sofort verarbeitet werden konnten.

Kuhmilchproben: 15 Proben von 15 verschiedenen Tieren wurden unmittelbar nach dem Melken bei 4°C aufbewahrt und nach dem Transport in die Klinik, der in keinem Fall mehr als 2 Std benötigte, entweder sofort verarbeitet oder innerhalb von 12 Std nach dem Melken eingefroren.

Die Aufarbeitung der Proben erfolgte spätestens nach einem Zeitraum von 20 Tagen. Durch vergleichende Untersuchungen konnte ein ungünstiger Einfluß des Einfrierens der Proben über diesen Zeitraum ausgeschlossen werden.

Alle Milchproben wurden durch 2maliges Zentrifugieren bei 3000 rpm über 10 min *entfettet*. Nach kurzer Abkühlung der Zentrifugengläser im Kühlschrank ließ sich die Fettschicht leicht als Ganzes abheben.

Die weitere Verarbeitung umfaßte die *Dialyse* gegen das 100fache Volumen Aqua dest. über 36 Std bei 2°C. In einigen Fällen wurde eine kurzdauernde Gegendialyse mit physiologischer Kochsalzlösung zur Herabsetzung der Hämolyse im Hämagglutinationsversuch durchgeführt.

Zur *Enteiweißung* wurde das Ausschütteln mit Chloroform und Isoamylalkohol angewendet. Je 50 ml entfettete und dialysierte Milch werden mit 12 ml Chloroform und 3 ml Isoamylalkohol 10 min in einem mechanischen Schüttler geschütte t und anschließend 10 min bei 3000 rpm zentrifugiert. In der Trennschicht der beiden Phasen formt sich ein Chloroform-Protein-Gel, in dessen Überstand die Mucoproteidfraktion in Lösung bleibt. Danach Abgießen durch ein vorher angefeuchtetes Filter, durch welches Gel und überschüssiges Chloroform nicht passieren können. Bei Kuhmilch empfiehlt es sich, vorher das Casein durch Ansäuern auf p_H 4,6 auszufällen und zu entfernen. Der Schüttelvorgang muß mehrfach wiederholt werden bis zur völligen Klarheit der überstehenden Lösung.

Die Neuraminsäurebestimmungen erfolgten mit der Bialschen Farbmethode nach Böhm, Dauber u. Baumeister[1], jedoch ohne Eiweißfällung.

Zur Ausführung des Inhibitortestes wird eine Influenzavirussuspension (PR-8) 30 min lang auf 56°C erhitzt. Das Virus verliert dadurch seine Infektiosität und die Fähigkeit, Receptoren abzubauen, d. h. N-Acetyl-Neuraminsäure freizusetzen. Einer inhibitorhaltigen Lösung zugesetzt, blockiert es die vorhandenen Receptoren und entfällt damit, je nach Konzentration, für die Agglutination nachfolgend zugegebener Hühnererythrocyten. Derart hitzeveränderte Virus wird als „Indicatorvirus" bezeichnet[20, 42]. Zur Bestimmung des Inhibitortiters werden in Zweierpotenzen absteigende Verdünnungsreihen der zu untersuchenden Lösung (Gesamtvolumen 1 ml) mit Influenza-A-Indicatorvirus (4 HD) versetzt. Nach 1stündigem Einwirken werden gewaschene Hühnererythrocyten zugegeben, nach 30 min bei 37°C auf 4—5° abgekühlt und abgelesen. Die letzte Verdünnungsstufe, in der noch keine Hämagglutination nachweisbar ist, wird als Inhibitortiter der zu untersuchenden Lösung im reziproken Wert des Verdünnungsgrades angegeben.

Zur Inaktivierung von Virusinhibitoren wurde receptorabbauendes Ferment, „receptor-destroying enzyme" (RDE)[8] verwendet. Es handelt sich um ein Enzympräparat aus Kulturfiltraten von V. cholerae, welches die Fähigkeit besitzt, wie die Virusneuraminidase N-Acetyl-Neuraminsäure abzuspalten.

Ergebnisse und Diskussion

1. HA-Inhibitortiter der Frauenmilch im Verlauf der Lactationszeit

Abb. 1 gibt die gefundenen HA-Inhibitortiter bei 28 Milchproben von 20 Müttern wieder. Auffallend ist der Titerabfall etwa vom 6. Tage an. Er bestätigte sich bei der wiederholten Untersuchung der Milchproben von 4 Frauen (Erstuntersuchung zwischen 3. und 6. Tag, Zweituntersuchung am 7. oder 8. Tag). Von der 3. Woche an bleiben die Titerwerte bei allerdings erheblicher Streubreite relativ konstant, fallen jedoch zwischen 4. und 5. Monat der Lactation deutlich, bei 3 der angeführten Milchen sogar bis zum Nullwert ab. Inwieweit zumindest bei den Milchen höheren Lactationsalters jahreszeitliche Unterschiede im Spiel sein könn-

ten, muß einstweilen dahingestellt bleiben, da die Untersuchungsperiode der vorliegenden Ergebnisse lediglich den Spätherbst und Winter umfaßt.

2. HA-Inhibitortiter der Kuhmilch im Verlauf der Lactationszeit

Nach unseren Ergebnissen an 15 Milchen von 15 verschiedenen Kühen im Lactationsalter von 3 Tagen bis zu 12 Monaten *hat Kuhmilch in nativer Konzentration keinen HA-Inhibitortiter gegenüber Influenzavirus A.* Die Lactationsaltersverteilung der untersuchten Milchen ist aus Abb. 2 ersichtlich. Diese Befunde schließen nun die bisherigen Beobachtungen über das Vorhandensein von Virusinhibitoren in der Kuhmilch[29, 30, 32] nicht aus. Es handelt sich mit Ausnahme der Untersuchungen von LANNI[30] um gefriergetrocknete Fraktionen und deren Austestung an höherer als der nativen Konzentration. Nach Entfettung, Enteiweißung, Dialyse und nachfolgender Gefriertrocknung der verbleibenden Fraktion (s. o.) konnten auch wir bereits bei einer Konzentration, die der Milcheindickung um die Hälfte des Normalen entspricht, einen Hemmtiter nachweisen. Die Ergebnisse von LANNI sind wegen der etwas andersartigen Methodik und der Verwendung einer anderen Virusart nicht vergleichbar.

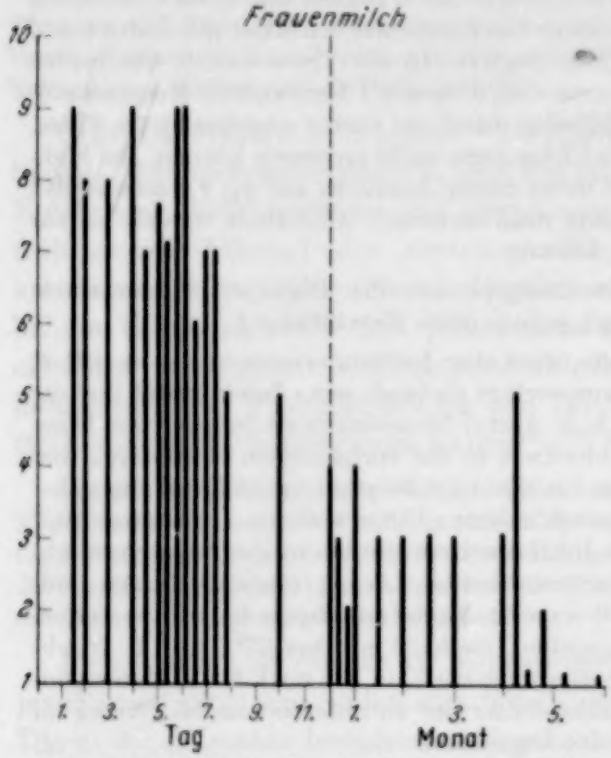


Abb. 1. HA-Inhibitortiter (2^{-x}) der Frauenmilch im Verlauf der Lactationszeit

3. Neuraminsäuregehalt der Frauenmilch im Verlauf der Lactationszeit

Die Ergebnisse der Neuraminsäurebestimmungen an 23 Milchproben von 20 Müttern sind aus Abb. 2 ersichtlich. Betrachtet man zunächst das Verhalten der *Gesamt*neuraminsäure, so ergibt sich auch hier ein Abfall der Werte bis zum Ende der 2. Woche. Unterteilt man, wenn auch willkürlich, die gesamte Lactationszeit entsprechend in 2 Abschnitte, so ergeben sich die in Tabelle 1 wiedergegebenen Werte. Sie erfassen die Neuraminsäure aus dialysierbaren und nichtdialysierbaren Verbindungen. Außerdem werden hier auch andere, mit Bialschem Reagens farbgebende Substanzen, insbesondere auch Lactose erfaßt, so daß die ge-

fundenen Werte, wenn auch nur in der Größenordnung einiger Milligramm zu hoch liegen[4].

Für die Beziehungen des Neuraminsäuregehalts zum HA-Inhibitortiter von größerem Interesse sind jedoch die *nach der Dialyse* (s. o.) gefundenen Ergebnisse. Sie geben lediglich den Gehalt an Neuraminsäure in *den* Fraktionen wieder, in denen auch die Inhibitorwirkung zu finden ist. Die Werte sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Sie finden sich in Übereinstimmung mit den Angaben von SCHWICK, ESSER u. KOCH[37], die bei vergleichbarer Unterteilung der Lactation für die proteingebundene Acetylneuraminsäure für beide Abschnitte ein Verhältnis von 2:1 angaben.

Die von BÖHM[5] mitgeteilten Neuraminsäurebestimmungen sind nach Alkoholfällung der Eiweißzucker ermittelt worden und entsprechen etwa unseren Werten für die nichtdialysierbare Fraktion. Für die angegebenen 13 Werte mit einer Streuung zwischen 33,8 mg-% und 146,0 mg-% ist allerdings das Lactationsalter nicht mitgeteilt.

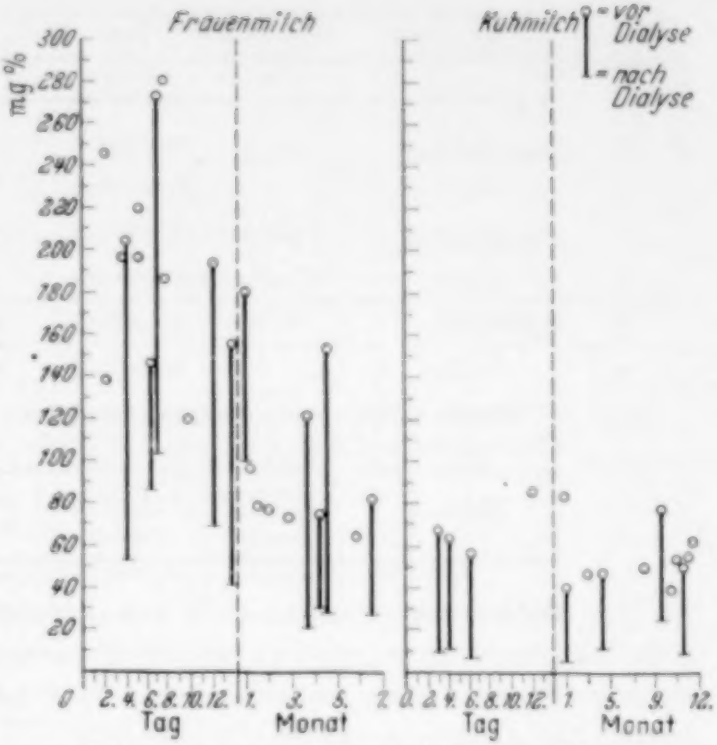


Abb. 2. Neuraminsäurewerte in Frauenmilch und Kuhmilch im Verlauf der Lactationszeit

KUHN u. BROSSMER[27] berichten über dialysierbare, niedermolekulare Neuraminsäureverbindungen (O-Acetyl-Lactaminsäure-Lactose) deren Gehalt in der Frauenmilch mit 50—70 mg-% angegeben wird. Wird dieser Wert zu dem der 2. Periode in Tabelle 2 hinzuaddiert, so ergeben sich für die Gesamtneuraminsäure Werte, die in der Größenordnung den von uns ermittelten entsprechen (Tabelle 1).

4. Neuraminsäuregehalt der Kuhmilch im Verlauf der Lactationszeit

Die Ergebnisse von Untersuchungen an 15 Milchproben von 15 verschiedenen Tieren sind in Abb. 2 dargestellt. Im Gegensatz zu den Befunden bei der Frauenmilch fanden sich keine wesentlichen Schwankungen der Werte bei unterschiedlichem Lactationsalter. Freilich reicht hier die Zahl der untersuchten Milchen insbesondere im Beginn der Lactationszeit noch nicht aus. Gerade hier muß auch die bereits erwähnte Frage der jahreszeitlichen Schwankungen einer späteren Klärung vorbehalten bleiben.

Die Befunde der Bestimmungen der Gesamtneuraminsäure gehen aus Tabelle 1 hervor. Die gefundenen Werte für die nichtdialysierbare Fraktion (Tabelle 2) stimmen mit Angaben von BÖHM[5] gut überein, der nach Trichloressigsäurefällung bei 5 Bestimmungen, zwar an Mischmilchen aus Molkereien, einen Mittelwert von 13,0 mg-% fand.

Tabelle 1. *Gesamtneuraminsäuregehalt in Frauenmilch und Kuhmilch während zweier Lactationsabschnitte*

Milchart	Lactations-alter in Wochen	Zahl der Proben	Mittel mg-%	Maximale Abweichung mg-%
Frauenmilch	0—2	13	184,9	120,2 281,8
Frauenmilch	3—24	10	101,1	64,4 181,9
Kuhmilch	0—50	15	56,2	40,8 85,0

Tabelle 2. *Neuraminsäuregehalt entfetteter und dialysierter Frauenmilch und Kuhmilch während zweier Lactationsabschnitte*

Milchart	Lactations-alter in Wochen	Zahl der Proben	Mittel mg-%	Maximale Abweichung mg-%
Frauenmilch	0— 2	4	83,3	69,0 105,9
Frauenmilch	3—24	5	45,5	22,1 102,0
Kuhmilch	0—50	7	12,5	7,7 25,7

5. Darstellung der als HA-Inhibitor wirksamen Fraktion und Zerstörung der HA-Inhibitorwirkung durch receptorabbauendes Ferment

Tabelle 3 gibt am Beispiel je einer Kuhmilch- und einer Frauenmilchprobe das Verhalten des HA-Inhibitortiters und der Neuraminsäurewerte bei den verschiedenen Aufarbeitungsstufen zur Darstellung der mucopolysaccharidhaltigen Fraktion mit Inhibitorwirkung an. Für die Frauenmilch ergibt sich hier, daß annähernd die gesamte HA-Inhibitorwirkung in dieser Fraktion zu suchen ist. Dies entspricht den Angaben in der Literatur, nach denen niedermolekulare Neuraminsäureverbindungen und neuraminsäurehaltige Polysaccharide ohne Protein keine wesentliche Inhibitorwirkung besitzen[22].

Die Inkubation der Fraktion für 2 Std mit RDE bei 37°C führt zur völligen Zerstörung der HA-Inhibitorwirkung. Die gleichzeitige Dialyse

der durch RDE abgespaltenen Neuraminsäure gelingt im Vergleich zur Kontrolle (5. Arbeitsgang der Tabelle 3) nur zu 20%. Die Zerstörung der HA-Inhibitorwirkung durch RDE ohne gleichzeitig ablaufende komplette Abspaltung der Neuraminsäure ist in der Literatur erwähnt[22], soll aber hier nicht diskutiert werden.

Tabelle 3. *Neuraminsäurewerte und Inhibitortiter (2^{-x}) bei verschiedenen Aufarbeitungsstufen einer FM- und einer KM-Probe*

Probe	Lactations-alter	Arbeitsgang	Neuramin-säure (mg-%)	Inhibitor-titer 2^{-x}
Frauenmilch	4 Tage	entfettet	205,18	9
		dialysiert	54,57	8
		enteiweißt	28,90	9
		mit RDE inkubiert	14,73	0
		anstatt RDE NaCl	18,00	7
Kuhmilch	2 Monate	entfettet	62,39	0
		dialysiert	23,12	0
		enteiweißt	9,69	0
		mit RDE inkubiert	6,2	0
		anstatt RDE NaCl	10,62	0

6. Hitzestabilität der HA-Inhibitorwirkung

Zur Frage der Hitzestabilität der Virushemmwirkung zeigte sich für jeweils 5 Milchproben folgendes Ergebnis: Erwärmen für 30 min auf 56°C setzte die Inhibitorwirkung der einzelnen Proben um 1—2 Verdünnungsstufen herab. Die gleiche Wirkung kommt der Erhitzung bis zum kurzen Aufwallen mit nachfolgender rascher Abkühlung zu. Für Milchen mit hohen Titern bedeutet dies eine nur mäßige Herabsetzung der HA-Hemmwirkung, bei Milchen hohen Lactationsalters mit niedrigem Ausgangstiter geht sie freilich durch diese Maßnahme verloren. Das kurzfristige Erwärmen für 1 min auf 75°C und anschließende rasche Abkühlung wurde von fast allen untersuchten Milchen ohne Schaden für die HA-Hemmwirkung toleriert. Kochen von 1 min Dauer genügte in den meisten Fällen, um die HA-Inhibitorwirkung zu zerstören. Diese Befunde stimmen mit denen von Lanni[30] überein.

7. Beziehung zwischen HA-Inhibitortiter und Neuraminsäuregehalt

In der Literatur finden sich zahlreiche Hinweise, nach denen zwischen dem HA-Inhibitortiter und dem Neuraminsäuregehalt keine echte Beziehung besteht[22, 32, 51]. Wenn auch der Vergleich der Abb. 1 und 2 eine solche Beziehung vermuten läßt, so zeigt die Analyse der einzelnen Milchproben, daß weder aus den Werten der Gesamtneuraminsäure noch aus

dem Neuraminsäuregehalt der nichtdialysierbaren Fraktion ein zuverlässiger Schluß auf den Inhibitortiter gezogen werden kann. Dies ist bereits beim Vergleich einzelner Frauenmilchproben erkennbar, wird aber noch deutlicher bei den einzelnen Neuraminsäurewerten der Kuhmilch, denen bei nativer Konzentration kein HA-Hemmtiter zukommt. Die Diskussion über den Grund dieser Diskrepanz ist noch nicht abgeschlossen. Da für die Neuraminsäure eine Reihe von unterschiedlichen chemischen Bindungsformen bekannt ist, wird u. a. angenommen, daß durch die Spezifität der Virusneuraminidase einige dieser Bindungen nicht gespalten werden können.

Andererseits sei hier erwähnt, daß ZILLIKEN, BRAUN u. GYÖRGY[49] bei der chemischen Reindarstellung von N-Acetyl-Neuraminsäure aus Mucopolysaccharidfraktionen von Frauenmilch und Kuhmilch ein Verhältnis von etwa 40:1 fanden. Aus methodischen Gründen sind diese Werte mit den unseren nicht vergleichbar. Auffallend ist hier jedoch, daß die Proportion in diesem Fall dem Verhältnis der HA-Hemmwirkung der beiden Milchen, bezogen auf ein mittleres Lactationsalter, entspricht. Es ist denkbar, daß hier eine chemisch einheitlich gebundene Form der Neuraminsäure für die Übereinstimmung mit dem HA-Inhibitortiter verantwortlich gemacht werden kann.

Der Mitteilung über die erheblichen Unterschiede zwischen Frauenmilch und Kuhmilch im Hinblick auf die HA-Hemmkraft gegenüber Grippeviren folgt die Frage nach deren Nachweisbarkeit im Organismus unterschiedlich ernährter Säuglinge. Hierüber soll an anderer Stelle berichtet werden.

Zusammenfassung

1. Frauenmilch besitzt einen hohen HA-Hemmtiter gegen Grippevirus A. Höchstwerte bis 1:512 finden sich im *Colostrum*. Sie sinken zur 3. Lactationswoche ab, bleiben dann bis zum 4.—5. Lactationsmonat konstant um anschließend weiter, teils bis zum Nullwert abzufallen.

2. Kuhmilch hat in nativer Konzentration keinen HA-Hemmtiter gegenüber Influenzvirus A.

3. Frauenmilch besitzt einen höheren Gehalt an Neuraminsäure als Kuhmilch.

4. Eine nichtdialysierbare, bedingt hitzestabile, neuraminsäurehaltige Mucopolysaccharidfraktion ist der wesentliche Träger der HA-Hemmwirkung. Letztere kann durch receptorabbauendes Ferment unter Abspaltung von Neuraminsäure zerstört werden.

5. Die Ergebnisse und die Beziehung zwischen Neuraminsäuregehalt und Grippevirushemmwirkung werden diskutiert.

Den technischen Assistentinnen Fräulein W. BÖHMER und Fräulein E. NAGEL sei an dieser Stelle für die unermüdliche Hilfe bei der Durchführung der Versuche gedankt.

Literatur

[1] Anderson, S. G.: Aust. J. exp. Biol. med. Sci. **26**, 347 (1948).
[2] Blix, G., E. Lindenberg, L. Odin and I. Werner: Nature (Lond.) **175**, 340 (1955).
[3] Böhm, P.: Dtsch. Z. Verd.- u. Stoffwechselkr. **19**, 177 (1959).
[4] Böhm, P., St. Dauber u. L. Baumeister: Klin. Wschr. **32**, 289 (1954).
[5] Böhm, P., u. L. Baumeister: Z. physiol. Chem. **305**, 42 (1956).
[6] Burg, J., R. J. E. Esser and G. B. Paerels: Biochim. biophys. Acta **33**, 241 (1959).
[7] Burnet, F. M., J. F. McCrea and S. G. Anderson: Nature (Lond.) **160**, 404 (1947).
[8] Burnet, F. M., and J. D. Stone: Aust. J. exp. Biol. med. Sci. **25**, 227 (1947).
[9] Curtain, C. C., E. L. French and J. Pye: Aust. J. exp. Biol. med. Sci. **31**, 349 (1953).
[10] Douglas, J. B. W.: Lancet **2**, 440 (1951).
[11] Gairdner, P.: Arch. Dis. Childh. **20**, 22 (1945).
[12] Ginsberg, H., S., and F. L. Horsfall jr.: J. exp. Med. **90**, 475 (1949).
[13] Gottschalk, A., and P. E. Lind: Nature (Lond.) **164**, 232 (1949).
[14] Grulee, C. G., H. N. Sanford and P. H. Herron: J. Amer. med. Ass. **103**, 735 (1934).
[15] Grulee, C. G., H. N. Sanford and H. Schwartz: J. Amer. med. Ass. **104**, 1986 (1935).
[16] György, P.: Pediatrics **2**, 98 (1953).
[17] György, P.: Voeding **16**, 347 (1955).
[18] Hirst, G. K.: Science **94**, 22 (1941).
[19] Hirst, G. K.: J. exp. Med. **75**, 49 (1942).
[20] Hirst, G. K.: J. exp. Med. **87**, 315 (1948).
[21] Hoover, R. E., G. A. Braun and P. György: Arch. Biochim. biophys. Acta **47**, 216 (1953).
[22] Horsfall jr., F. L.: Polysaccharides in Biology. New York: Josiah-Macy Jr. Found. 1956.
[23] Hummeler, K., P. György, J. R. E. Hoover and R. Kuhn: Science **118**, 781 (1953).
[24] Klenk, E., H. Faillard u. H. Lempfrid: Z. physiol. Chem. **301**, 235 (1955).
[25] Klenk, E., u. Z. Lauenstein: Z. physiol. Chem. **291**, 147 (1952).
[26] Klenk, E., u. W. Stoffel: Z. physiol. Chem. **303**, 78 (1956).
[27] Kuhn, R., and R. Brossmer: Chem. Ber. **89**, 2013 (1956).
[28] Kuhn, R., and R. Brossmer: Angew. Chem. **68**, 211 (1956).
[29] Kuhn, R., R. Brossmer u. W. Schulz: Chem. Ber. **87**, 123 (1954).
[30] Lanni, F., Y. T. Lanni and J. W. Beard: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **72**, 227 (1949).
[31] McClelland, L., and R. Hare: Canad. J. publ. Hlth **32**, 530 (1941).
[32] Odin, L.: Nature (Lond.) **170**, 663 (1952).
[33] Odin, L.: Acta chem. scand. **9**, 714, 862, 1235 (1955).
[34] Robinson, M.: Lancet **1**, 788 (1951).
[35] Rose, H. M.: Fed. Proc. **11**, 479 (1952).
[36] Schultze, H. E.: Dtsch. med. Wschr. **83**, 1742 (1958).
[37] Schwick, G., H. O. Esser u. Fr. Koch: Behringwerke — Mitteilungen H. 37, 11 (1959).
[38] Silver, R. K., G. Braun, F. Zilliken, G. H. Werner and P. György: Science **123**, 932 (1956).
[39] Smellie, J.: Lancet **1**, 969 (1939).

[40] Svedmyr, A.: Brit. J. exp. Path. **29,** 309 (1948).
[41] Tamm, I., and F. L. Horsfall: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **74,** 108 (1950).
[42] Tamm, J., and F. L. Horsfall jr.: J. exp. Med. **95,** 71 (1952).
[43] Uzman, L. L., and H. Rosen: Science **120,** 1031 (1954).
[44] Uzman, L. L., and M. K. Rumley: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **93,** 497 (1956).
[45] Walop, J. N.: Vortrag auf dem Internationalen Kongreß für Biochemie, Wien 1958.
[46] Werner, I.: Acta Soc. Med. upsalien. **58,** 1 (1953).
[47] Winzler, R. J.: Meth. biochem. Anal. **2,** 279 (1955).
[48] Zilliken, F., G. A. Braun and P. György: Arch. Biochim. biophys. Acta **54,** 564 (1955).
[49] Zilliken, F., G. A. Braun and P. György: Arch. Biochim. biophsy. Acta **63,** 394 (1956).
[50] Zilliken, F., G. A. Werner, R. K. Silver and P. György: Virology **3,** 464 (1957).
[51] Zilliken, F., and M. W. Whitehouse: Advanc. Carbohyd. Chem. **13,** 237 (1959).

Dr. E. Schmidt, Universitäts-Kinderklinik, Köln-Lindenthal, Lindenburg

Zeitschrift für Kinderheilkunde 84, 349—364 (1960)

Aus der Universitäts-Kinderklinik Freiburg i. Br. (Direktor: Prof. Dr. W. Keller)

Immunelektrophoretische Untersuchungen über die Entwicklung der Serumproteine beim Menschen

Von

O. Vivell und T. Sick

Mit 10 Textabbildungen

(Eingegangen am 1. Juni 1960)

Für die Untersuchung der Serumproteine wurde bereits eine Vielzahl von Methoden entwickelt, unter denen z. B. die Fraktionierung durch Fällung am isoelektrischen Punkt, die Neutralsalzfällung, die Fällung mit organischen Lösungsmitteln (Äthylalkohol-Fraktionierung nach Cohn) zu nennen sind. Sie machen sich die Eigenschaft der Eiweißkörper zunutze, in verschiedenem Milieu unterschiedliche Löslichkeit zu besitzen. Auch bei den Eiweißlabilitätsproben wird die krankheitshalber veränderte Stabilität der Serumproteine in verschiedenen Verdünnungsreihen getestet (Takatareaktion, Cephalintest, Thymoltrübungstest, Cadmiumreaktion u. a.).

Die Tiseliussche Elektrophorese benutzt die unterschiedliche Wanderungsgeschwindigkeit der Proteine im elektrischen Feld zu ihrer Auftrennung und mit der Ultrazentrifuge gelingt es, Eiweißkörper mit unterschiedlicher Sedimentationsgeschwindigkeit zu separieren. Neuerdings wurde von Grabar die Immunelektrophorese zur Analyse menschlicher Serumproteine eingeführt. Dieses Verfahren ist eine Kombination von elektrophoretischer Auftrennung der Eiweißkörper und ihrer spezifischen Immunpräcipitation im Agargel. Das zu untersuchende Serum wird zunächst einer Elektrophorese unterworfen, wodurch die Eiweißfraktionen entsprechend ihrer verschiedenen elektrophoretischen Mobilität wandern. Stanzt man nun in einigem Abstand von der Serumspur eine parallel zu ihr laufende Rille, die man mit einem Antihumanserum eines Tieres beschickt, so hat man eine fortlaufende Antikörperquelle, von der aus die Antikörper senkrecht zur elektrophoretischen Wanderungsachse in Richtung der Serumproteine diffundieren. Jedes Antigen erzeugt dann eine Präcipitationslinie, wenn es seinem homologen Antikörper begegnet. Die Stelle, an der sich die spezifischen Präcipitate bilden, ist abhängig von der Diffusionsgeschwindigkeit der Antigene und der quantitativen Relation zwischen Antigen und Antikörper. Wenn eine einzige Linie zwei verschiedenen Antigenen entsprechen soll, dann müssen Antigen-Antikörperrelation, Diffusionsgeschwindigkeit und elektrophoretische Mobilität für beide Antigene gleich sein. Dies wird jedoch in den seltensten Fällen zu erwarten sein und deshalb darf mit genügend genauen Differenzierungsmöglichkeiten gerechnet werden. Die Verdoppelung einer Präcipitationslinie weist auf das Vorhandensein eines komplexen Systems mehrerer Antigene hin. Zwei Substanzen benachbarter elektrophoretischer Mobilität, aber verschiedener Antigeneigenschaften können evtl. eine einzige, gewellte Präcipitationslinie bilden. Wenn eine kontinuierliche Änderung der elektrophoretischen Mobilität bei gleichbleibender Antigeneigenschaft vorliegt, erhält man eine

fast gradlinige Präcipitationslinie über eine weite Strecke (z. B. γ-Globulin). Aus der Dichte des Präcipitats sowie dem Abstand von der zentral gelegenen Antihumanserumrille lassen sich annähernd quantitative Aussagen über die untersuchten Serumproteine machen.

Material und Methode

Bei unseren immunelektrophoretischen Untersuchungen bedienten wir uns der von Scheidegger und Hitzig entwickelten Mikromethoden.

Eine 2%ige Agarlösung (Reinagar Behring-Werke in unten angegebenem Puffer) wird 15—20 min im Wasserbad erhitzt und als Konservierungsmittel Cialit 1:10000 zugegeben. Je 2 ml dieser heißen Agarlösung schichtet man möglichst rasch auf gut gereinigte Objektträger, die nach dem Erstarren in einer feuchten Kammer aufbewahrt werden. Man stanzt in den Agar Löcher von 1,2 mm Durchmesser zur Aufnahme des Serums und im Abstand von 4 mm eine zentrale Rille (55 mm lang, 1,2 mm breit), in die später das Antihumanserum eingefüllt wird. Vor der Elektrophorese werden nur die zu untersuchenden Seren mit Capillaren eingefüllt.

Die Elektrophoreseapparatur entspricht im Prinzip der der Papierelektrophorese. In beiden äußeren Kammern des Geräts befindet sich eine Pufferlösung, die aus einer Stammlösung folgender Zusammensetzung hergestellt wird:

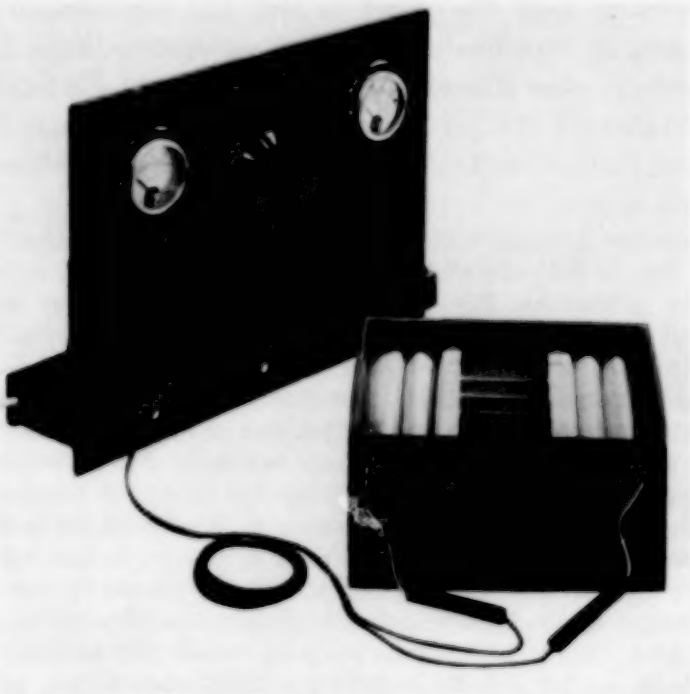


Abb. 1. Elektrophoreseapparatur für die Immunelektropherese

29,42 g diaethylbarbitursaures Natrium und 19,42 g Na-Azetat werden in 1 l aqua dest. gelöst. Zu 8 Teilen dieser Lösung gibt man 9,6 Teile aqua dest. und stellt mit n/10 HCL auf p_H 8,2 ein. Die Fertiglösung stellt man sich dann aus 2 Teilen Stammlösung und einem Teil aqua dest. her.

Die Agarplättchen, auf denen das Serum aufgetragen ist, werden auf die Kanten der Elektrophoresekammer gelegt und mit Filterpapierstreifen der Kontakt mit dem Puffer hergestellt (Abb. 1).

Die Dauer der Elektrophorese beträgt 2 Std bei 65 V und 18 mA. Nach der Elektrophorese wird der Agar aus der mittleren Rille ausgehoben und das Anti-

humanserum eingefüllt. In einer feuchten Kammer sind dann nach spätestens 48 Std die Präcipitationslinien voll sichtbar.

Wir fixierten die Präparate durch Färbung mit Azokarmin, das eine gute Darstellung der Präcipitationslinien ermöglicht. Vor der Färbung muß das Präparat mehrere Tage in physiologischer NaCl-Lösung, die häufig zu erneuern ist, liegen, damit alles nicht präcipitierte Protein herausgewaschen wird, das sich sonst mit anfärbt und das Linienbild stört. Zur Färbung wird eine 0,5%ige Azokarminlösung in 5 Teilen Methanol, 4 Teilen aqua dest. und 1 Teil Eisessig verwendet. Im Lösungsmittel werden dann bei häufigem Wechsel desselben die Präparate entfärbt. Danach wird an der Luft getrocknet.

Die Auswertung der Präparate erfolgt in einem normalen photographischen Vergrößerungsapparat, so daß jede Präcipitationslinie gut zu analysieren ist.

Als Antikörperpräparat verwendeten wir ein Antihumanserum vom Kaninchen der Behring-Werke, Marburg. Gelegentlich wurden Differenzierungen von Einzelfraktionen durch Verwendung spezifischer Antiseren, die wir ebenfalls den Behring-Werken verdanken, durchgeführt. Es handelte sich um: Anti-Präalbumin, Anti-albumin, Anti-α_2-Makroglobulin, Anti-α_2-Lipoprotein, Anticoeruloplasmin, Anti-transferrin, Anti-β_1-Lipoprotein und Anti-γ-Globulin.

Ergebnisse

Insgesamt untersuchten wir 481 Seren von Kindern verschiedener Altersstufen und Erwachsenen. Besonders interessierten Frühgeburten, Nabelschnurseren und Säuglinge. Die 16 Frühgeburtenseren stammen von Kindern mit Geburtsgewichten zwischen 1200 und 2400 g. Sie wurden möglichst am Tage der Klinikaufnahme, 1—2 Tage nach Geburt, entnommen. 35mal konnten wir Nabelschnurseren analysieren, die uns

Tabelle. *Altersverteilung der untersuchten Personen*

Alter	Anzahl	Alter	Anzahl
Frühgeburten	16	3 Monate	20
Nabelschnurseren	35	4 Monate	21
1. Woche	21	5 Monate	22
2. Woche	12	6 Monate	20
3. Woche	17	7 Monate	20
4. Woche	20	8 Monate	19
5. Woche	11	9 Monate	17
6. Woche	21	10 Monate	13
7. Woche	22	1—2 Jahre	20
8. Woche	21	3—5 Jahre	18
9. Woche	14	6—10 Jahre	18
10. Woche	22	11—18 Jahre	12
		über 18 Jahre	19

Gesamtzahl: 481

freundlicherweise von der Universitäts-Frauenklinik Freiburg (Direktor: Prof. Dr. Wimhöfer) zur Verfügung gestellt wurden. Säuglingsseren waren es insgesamt 333. Die Tabelle zeigt die Altersverteilung der Personen, von denen wir Serumanalysen durchgeführt haben.

1. Das immunelektrophoretische Bild des Erwachsenenserums

Um einen festen Bezugspunkt für unsere weiteren Untersuchungen zu haben, analysierten wir 19 Erwachsenenseren in der Immunelektrophorese mit unserem Antihumankaninchenserum. Die Abb. 2 zeigt einen Vergleich des Immunelektrophoresepräparats eines Erwachsenenserums mit einer schematischen Zeichnung, in der die dargestellten Fraktionen bezeichnet sind.

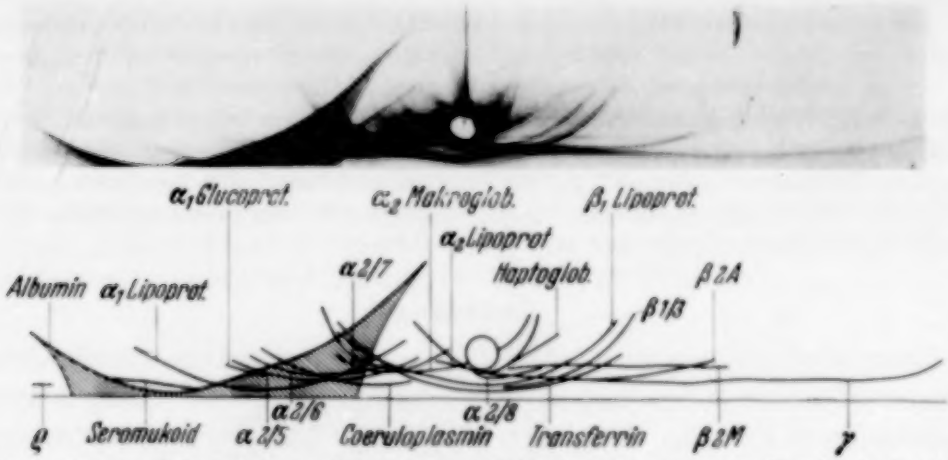


Abb. 2. Immunelektrophoresepräparat eines Erwachsenenserums im Vergleich zu einer schematischen Zeichnung

Der Vorteil der Immunelektrophorese liegt im Vergleich zur Papierelektrophorese in einer viel weitergehenden qualitativen Analyse der Serumproteine. Ihr Nachteil ist, daß quantitative Aussagen über die Konzentration der dargestellten Proteine nur mit Zurückhaltung möglich sind. Beide Methoden haben sich zu ergänzen. Bei der Immunelektrophorese wandern die Albumine und α-Globuline anodisch, die β- und γ-Globuline scheinbar kathodisch. Die elektrophoretisch aufzutrennenden Proteine müssen daher im Gegensatz zur Papierelektrophorese in der Mitte der Agarplatte aufgetragen werden. Die Wanderung nach der Kathode kommt durch eine im flüssigen Agargel auftretende Elektroosmose zustande, deren Strömung der elektrophoretischen Wanderung entgegenläuft, was sich für die langsam wandernden β- und γ-Globuline bemerkbar macht.

Im einzelnen gelang uns mit dem verwendeten Antihumankaninchenserum die Darstellung von 16—18 Proteinfraktionen des Erwachsenenserums. Dabei handelt es sich um Präalbumin, Albumin, 3 α_1-Globuline, 8 α_2-Globuline, 3 β_1-Globuline, 2 β_2-Globuline und die γ-Globuline.

a) Albumine. In diesem Bereich findet man eine kräftige, symmetrisch gebogene Präcipitationslinie, welche in ihrer klaren Darstellbarkeit einer physikochemischen Einheit entspricht. Unter bestimmten Versuchsbedingungen, so z. B. bei Antigenüberschuß, wird die Albuminlinie schwächer.

In manchen Präparaten gelang es uns, die von GRABAR u. WILLIAMS beschriebene Präalbuminfraktion Rho darzustellen, jedoch ist die Antikörperkonzentration gegen diese Fraktion in dem von uns verwendeten Kaninchenimmunserum nur gering, so daß dieses Protein nicht regelmäßig zur Darstellung kam.

b) α_1-Globuline. Die α_1-Fraktion mit der schnellsten elektrophoretischen Mobilität entspricht dem von SCHULTZE nachgewiesenen Serum mucoid. Dieses Serummucoid bildet meist eine gut erkennbare, der Albuminfraktion parallel laufende Präcipitationslinie. Eine 2. stärkere Linie, welche die des Serummucoids etwa in der Mitte kreuzt, läßt sich bei einer Lipoidproteinfärbung als ein α_1-Lipoprotein darstellen. Die 3. Linie, welche meist nur zart angedeutet ist und sich am kathodischen Schenkel der Albuminlinie befindet, entspricht einem weiteren α_1-Glucoprotein.

c) α_2-Globuline. Hier findet sich die weitaus größte Linienzahl, was der antigenanalytischen Heterogenität dieser Fraktion entspricht. Wir konnten insgesamt 8 Präcipitationslinien darstellen, die wohl ebensovielen Proteinen zugeordnet werden müssen. Die am langsamsten wandernde Fraktion entspricht dem Haptoglobulin. Sie erscheint fast immer in derselben Dichte und Konfiguration. Unmittelbar an der anodischen Seite der Antigenauftragsstelle sieht man eine zweite, kurze und gradlinig verlaufende Präcipitationslinie. Sie entspricht der Fraktion der α_2-Lipoproteine, wie wir mit einem spezifischen Antiserum zeigen konnten. Ein sehr charakteristisches Bild findet man bei der 3. α_2-Fraktion, dem α_2-Makroglobulin. Zwischen dem Haptoglobulin und dem α_2-Lipoprotein gelegen, reicht diese Präcipitationslinie mit ihrem kathodischen Schenkel nur kurz über die Antigenauftragsstelle hinaus, während sie im anodischen Anteil zunächst gradlinig verläuft, um in einem Aufwärtsbogen zu enden. Rascher als das α_2-Makroglobulin wandert eine 4. Fraktion. Diese zarte, nahe der Antiserumrille gelegene Linie wurde als Coeruloplasmin, ein kupferhaltiges Protein, identifiziert. Außerdem wurden weitere 4 Linien gefunden. Nach ihrer Stellung zu den 4 ersten Fraktionen werden sie als $\alpha_{2/5}$-, $\alpha_{2/6}$-, $\alpha_{2/7}$- und $\alpha_{2/8}$-Globuline bezeichnet. Außer $\alpha_{2/8}$-Globulinen waren sie regelmäßig in Erwachsenenseren vorhanden. Die 8. Präcipitationslinie fand sich nur bei der Hälfte der untersuchten Erwachsenenseren. Sie liegt oft unterhalb des Haptoglobulins.

d) β_1-Globuline. In diesem Bereich lassen sich 3 Präcipitationslinien darstellen. Als deutlichste Linie ist das Transferrin zu erkennen, das die langsamste Mobilität hat. Als 2. β_1-Fraktion stellt sich das β_1-Lipoprotein dar. Zwischen beiden die 3. β_1-Fraktion, die noch nicht näher identifiziert wurde.

e) β_2-Globuline. Hierher gehören die Immunglobuline β_{2A} und β_{2M}, die eine gewisse Beziehung zu den γ-Globulinen haben und deren Verhalten

wir mit besonderem Interesse verfolgten. Im Erwachsenenserum stellen sich beide Fraktionen regelmäßig dar.

f) γ-Globuline. In dieser Zone findet man eine einzige, langgezogene, asymmetrische Präcipitationslinie, deren anodischer Teil bis in den Bereich der α_2-Globuline hineinreicht. Dies spricht für die physiko-chemische Heterogenität der γ-Globuline bei einheitlicher antigenanalytischer Struktur.

2. Das immunelektrophoretische Serumeiweißbild bei Feten, Frühgeborenen und Neugeborenen

Eigene Untersuchungen an *fetalen Seren* konnten wir aus äußeren Gründen bisher nicht vornehmen. Es seien daher zur Vervollständigung dieser Übersicht die Ergebnisse von Scheidegger, Martin u. Riotton kurz angeführt. Danach findet man bei unter 12 Wochen alten Feten 5 Präcipitationslinien, die folgenden Proteinfraktionen entsprechen: Rho, Albumin, 1 α_1-, 1 α_2- und 1 β_1-Fraktion. Ab 12. Woche erscheinen eine 2. α_2-Fraktion, die γ-Globuline, sowie eine 2. α_1- und β_1-Fraktion. In den letzten Fetalmonaten ergänzt sich das Bild durch die 3. β_1- und weitere α_2-Fraktionen. Noch bei Geburt ist aber das Serumeiweißbild unvollständig.

Frühgeborene zeigen ebenfalls noch sehr vereinfachte Immunelektrophoresebilder mit etwa 10—12 Linien. Nachdem Martin und Mitarbeiter gezeigt haben, daß der Serumeiweißspiegel von Frühgeborenen tiefer liegt als der termingerecht geborener Kinder, konnte man auch vom immunelektrophoretischen Bild eine Verminderung der Dichte und Zahl der Linien erwarten. Im Vergleich zum Neugeborenen sind im Albumin und α_1- sowie α_2-Bereich zwar keine qualitativen, aber quantitative Unterschiede zu erkennen. Nur im β_1-Bereich läßt sich bei 12 von 16 untersuchten Seren die β_1-Lipoproteinfraktion und bei 4 auch die $\beta_{1/3}$-Linie noch nicht nachweisen. Im unkonzentrierten Serum fehlen immer auch die β_2-Fraktionen, doch läßt sich das β_{2M} nach 5facher Konzentration des Serums durch Gefriertrocknung meist deutlich erkennen. Ebenso wie die Albumine sind auch die γ-Globuline nur in geringer Konzentration vorhanden. Die Abb. 3 zeigt einen Vergleich der Immunelektrophorese eines Frühgeborenenserums mit dem Serum eines reifen Neugeborenen.

Das Serumeiweißbild des *reifen Neugeborenen* untersuchten wir an 35 Nabelschnurseren. 12 davon wurden auch nach 5facher Konzentration durch Gefriertrocknung getestet. Die Abb. 4 zeigt einen Vergleich des immunelektrophoretischen Serumproteinspektrums des Neugeborenen mit einem Erwachsenenserum.

Es fällt hier die allgemeine Verminderung der Präcipitationslinien und eine teilweise deutlich erkennbare Konzentrationsminderung ein-

zelner Linien auf. Dabei läßt sich folgendes feststellen: Die Gesamtlinienzahl des Neugeborenenserums liegt durchschnittlich bei 12 (Erwachsene 16—18). Im Bereich der α_1-Globuline fehlt bei normaler Serumkonzentration regelmäßig das Serummucoid. Im 5fach konzentrierten Serum ließ es sich allerdings bei 7 von 12 Fällen als sehr schwache Linie

Abb. 3. Vergleich der Immunelektrophorese eines Frühgeburtenserums mit einem Neugeborenenserum. a Frühgeburt (1800 g), b reifes Neugeborenes

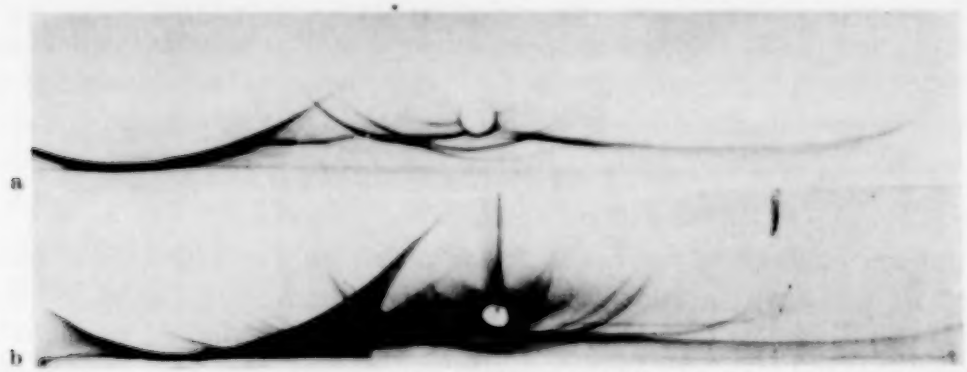


Abb. 4. Das immunelektrophoretische Serumeiweißbild eines reifen Neugeborenen im Vergleich zu einem Erwachsenen. a Neugeborenes, b Erwachsener

finden. Die beiden anderen α_1-Globuline waren ebenso wie das Albumin regelmäßig vorhanden. Im α_2-Bereich sind Haptoglobulin und α_2-Makroglobulin sehr schwach dargestellt. Die Linie des $\alpha_{2/5}$ ist bei 28, die des $\alpha_{2/6}$ bei 18 von 35 vorhanden. Regelmäßig fehlen $\alpha_{2/7}$ und $\alpha_{2/8}$. Auch die beiden schnell wandernden β_1-Fraktionen sind sehr schwach, während sich das Transferrin stets deutlich darstellt.

Die β_2-Globuline fehlen bei normaler Serumkonzentration im Immunelektrophoresebild des Neugeborenen. Da sie zu den Antikörper enthaltenden Fraktionen gehören, wurde diesem Befund besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Man schloß daraus, daß die für die Produktion dieser Fraktionen verantwortlichen Organe zu dieser Zeit noch nicht funktionsfähig seien. Im 5fach konzentrierten Serum ließ sich aber bei 12 Untersuchungen 11mal β_{2M} deutlich darstellen. β_{2A} war nur andeutungsweise gelegentlich vorhanden. Mit Sicherheit können wir seine Anwesenheit

nicht behaupten. Die Abb. 5 zeigt einen Vergleich desselben unkonzentrierten und 5fach konzentrierten Nabelschnurserums im gleichen Objektträger. γ-Globuline waren beim Neugeborenen stets in normaler Konzentration vorhanden.

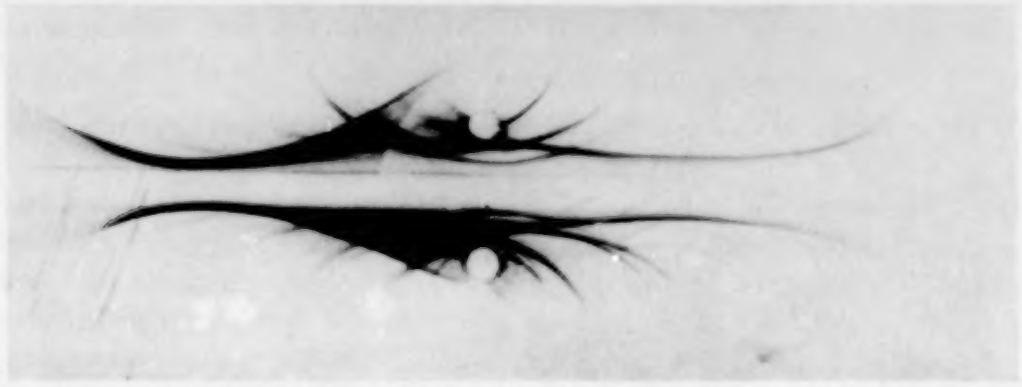


Abb. 5. Vergleich eines unkonzentrierten und 5fach konzentrierten Nabelschnurserums a unkonzentriert, b 5fach konzentriert

Zusammenfassend fehlen dem Neugeborenen das Serummucoid, $\alpha_{2/7}$ und $\alpha_{2/8}$ und die β_2-Fraktionen. Sehr schwach stellen sich Haptoglobulin und α_2-Makroglobulin dar, teilweise fehlen $\alpha_{2/5}$ und $\alpha_{2/6}$. Im konzentrierten Nabelschnurserum ist β_{2M} sowie Serummucoid oft nachweisbar.

3. Vervollständigung des Serumproteinspektrums im Verlauf des 1. Lebensjahres

Um die Ergänzung der Serumeiweiße bis zum Vollbild des Erwachsenen zu verfolgen, wurden 333 Säuglingsseren von der 1.—10. Woche im Abstand von je 1 Woche und vom 3.—12. Lebensmonat in monatlichem Abstand immunelektrophoretisch analysiert. Die Abb. 6 zeigt die Vervollständigung des Serumeiweißbildes im Lauf des Säuglingsalters.

a) Albumine. Die Albuminlinie zeigt keine nennenswerten Differenzen zwischen Erwachsenenserum und Säuglingseren verschiedener Lebensalter.

b) α_1-Globuline. Die Dichte der 3 in diesem Bereich nachweisbaren Linien nimmt etwa von der 3. Lebenswoche an zu und erreicht mit 8 Wochen die Stärke, die sie beim Erwachsenen hat. Dies gilt besonders für das Serummucoid.

c) α_2*-Globuline.* Bei Seren von 7 Tage alten Kindern lassen sich meist 6 schwache Linien, aber nie weniger als 5 darstellen. In den folgenden 8 Lebenstagen nimmt die Deutlichkeit dieser Linien erheblich zu. Schon von der 8. Lebenswoche an läßt sich das immunelektrophoretische Bild dieser Fraktion kaum mehr von der des Erwachsenen unterscheiden. Die Fraktion $\alpha_{2/7}$ ist allerdings erst etwa mit einem Jahr regelmäßig vorhanden und die Präcipitationslinie $\alpha_{2/8}$ konnten wir fast nur in Seren älterer Kinder und Erwachsener finden.

d) β_1-Globuline. Während das Transferrin sich immer deutlich darstellt, nehmen die zunächst nur sehr schwach erkennbaren Linien des β_1-Lipoproteins und der $\beta_{1/3}$-Fraktion nach der 4. Lebenswoche rasch an Intensität zu.

e) β_2-Globuline. Die Fraktionen β_{2A} und β_{2M} lassen sich — wie erwähnt — im unkonzentrierten Nabelschnurserum noch nicht nachweisen,

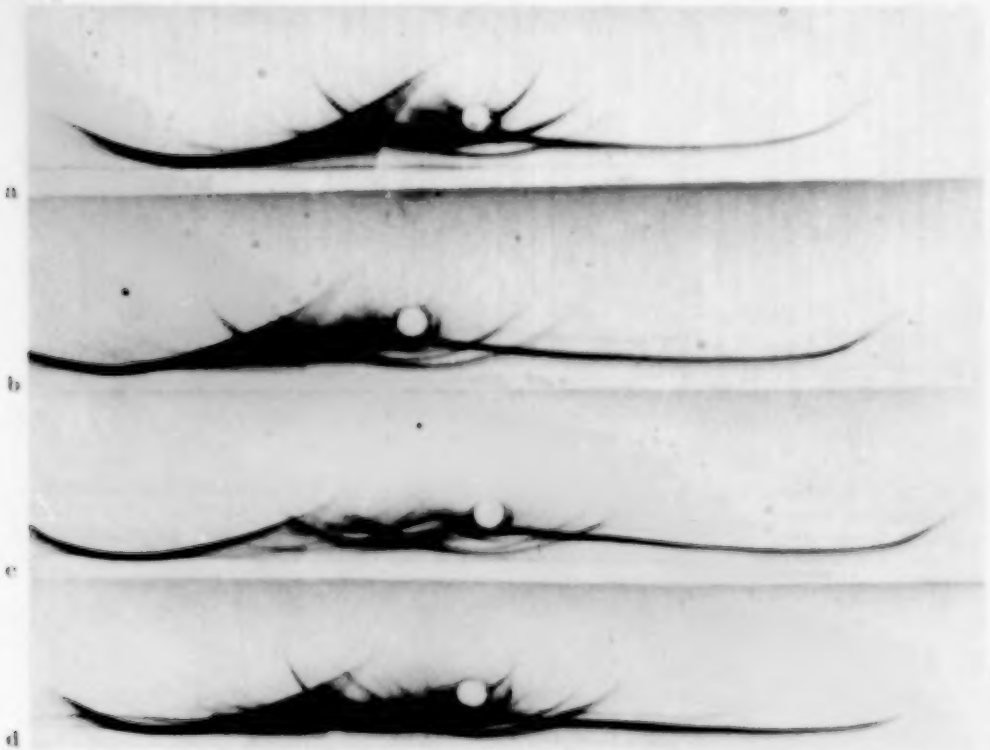


Abb. 6. Vervollständigung des immunelektrophoretischen Serumspektrums im Verlaufe des 1. Lebensjahres. a Nabelschnurserum, b 4 Wochen alter Säugling, c 6 Monate alter Säugling, 12 Monate altes Kleinkind

doch wird β_{2M} nach 5facher Serumkonzentration meist deutlich dargestellt. Die Abb. 7 und 8 zeigen das Verhalten dieser Fraktionen im 1. Lebensjahr in Abhängigkeit zum Lebensalter.

Man erkennt, daß zwar von der ersten Woche an eine der beiden β_2-Globulinfraktionen einmal vorhanden sein kann, daß sich aber bis zum 6. Lebensmonat starke Schwankungen ergeben und wir erst Ende des 1. Lebensjahres in sehr hohem Prozentsatz diese Fraktionen vorfinden. Das β_{2M} erscheint dabei durchschnittlich früher und deutlicher als das β_{2A}.

f) γ-Globuline. Während noch im Nabelschnurserum die γ-Fraktion eine einzige dichte Linie bildet, tritt im Laufe der nächsten Wochen und Monate eine immer deutlicher werdende Verdoppelung der γ-Linie in Erscheinung. Dies konnten wir bis zum 2. Lebensjahr verfolgen. Die Abb. 9 zeigt das Verhalten der γ-Globulindoppelung bei den von uns analysierten Säuglingseren sowie ein Immunelektrophoresebild mit deutlicher γ-Globulindoppelung (Abb. 10).

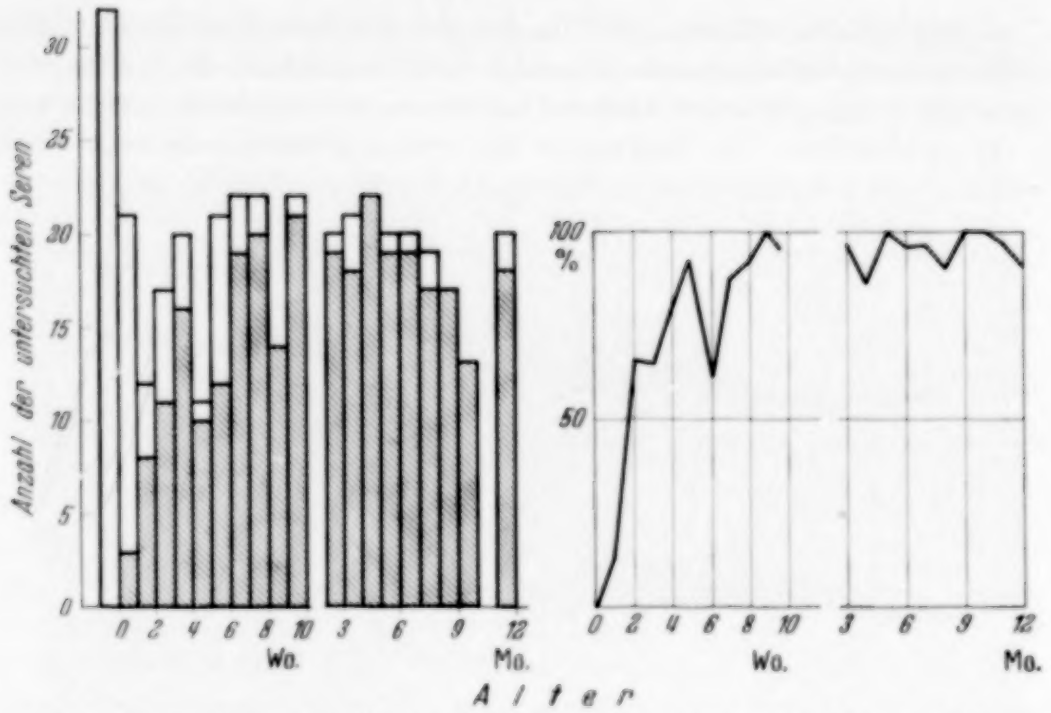


Abb. 7. Das Erscheinen der Fraktion β_2M. links: ■ = im immunoelektrophoretischen Serumproteinspektrum ist die Linie des β_2M-Globulin vorhanden. — Rechts: Prozentualer Anteil der Seren verschiedener Altersstufen, bei welchen im immunoelektrophoretischen Serumproteinspektrum die Linie des β_2M-Globulins vorhanden ist

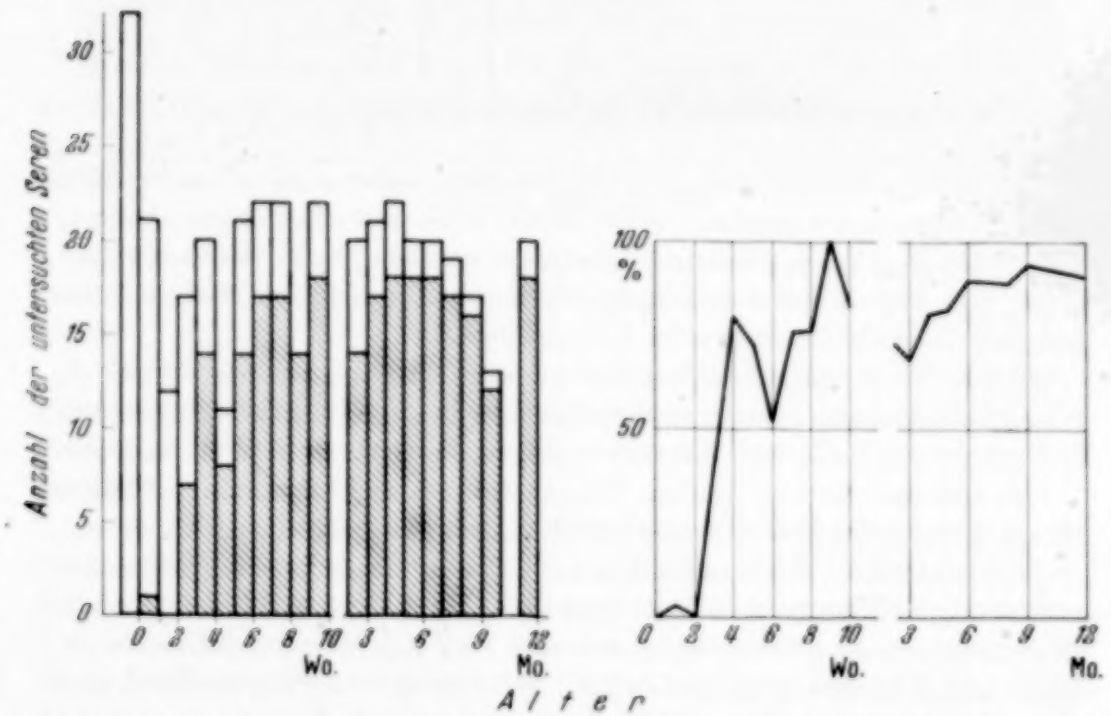


Abb. 8. Das Erscheinen der Fraktion β_2A. links: ■ = im immunoelektrophoretischen Serumproteinspektrum ist die Linie des β_2A-Globulin vorhanden. Rechts: Prozentualer Anteil der Seren verschiedener Altersstufen, bei welchen im immunoelektrophoretischen Serumproteinspektrum die Linie des β_2A-Globulin vorhanden ist

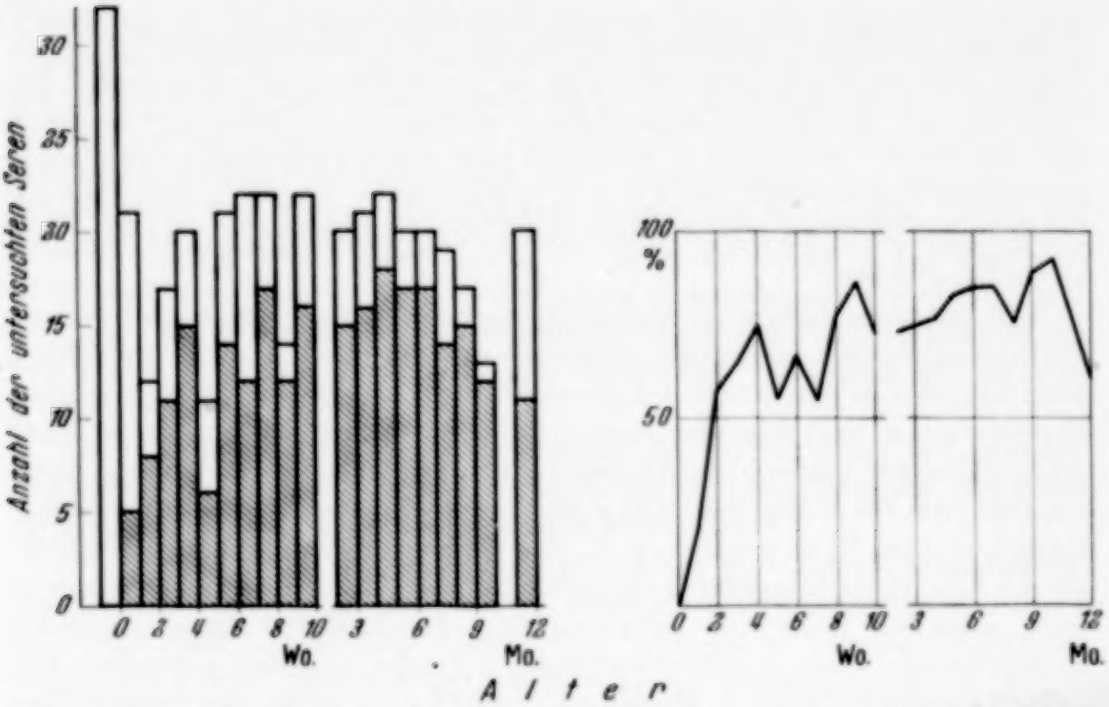


Abb. 9. Die Verdoppelung der γ-Globuline. Links — ■ im immunoelektrophoretischen Bild ist die β-Globulin-Linie gedoppelt. Rechts prozentualer Anteil der Doppelung der γ-Globuline in den einzelnen Altersstufen

Abb. 10. Immunelektrophoresebild eines Säuglingsserums mit γ-Globulindoppelung

Diskussion

1. Papierelektrophoretische Untersuchungen über die Entwicklung der Serumproteine beim Menschen

Aus den vorliegenden papierelektrophoretischen Studien hatte sich bereits ergeben, daß fetales und mütterliches Serum in der Zusammensetzung der Plasmaeiweißkörper keine Übereinstimmung erkennen lassen. Diese völlig unabhängige Entwicklung der kindlichen Serumproteine läßt vermuten, daß schon der Fet eigene Plasmaproteine bilden kann. Nach Moore, Martin u. Buxton haben Neugeborene eine gegenüber ihren Müttern gering erhöhte Albumin und γ-Globulinfraktion, während die α- und β-Globuline deutlich vermindert sind. Der Gesamteiweißgehalt des Serum, der stark vom Blutwassergehalt abhängt, liegt beim Neugeborenen schon nieder und sinkt in den ersten Lebenswochen weiter ab, um vom 2. Monat an wieder anzusteigen. Mit 1—2 Jahren ist etwa der Wert des Erwachsenen erreicht (Schmidt). Bei den α- und β-Globulinen fanden Martin und Mitarbeiter einen raschen Anstieg der bei der Geburt verminderten Werte in den ersten Lebenstagen, vor allem bei

kolostral ernährten Kindern, während die kuhmilchernährten noch länger niedere Werte behalten. Für die γ-Globuline gilt dies nicht. Im Gegensatz zu den α- und β-Globulinen sinken die γ-Globulinwerte nach der Geburt ab, um im 3.—4. Lebensmonat einen Tiefpunkt zu erreichen mit einem Minimalwert von 0,6 g-% (Erwachsene 1,4 g-%). Ab 5. Monat steigt dieser Wert wieder, um erst mit 2 Jahren demjenigen des Erwachsenen zu gleichen.

Frühgeborene haben im Vergleich zu reifen Neugeborenen einen wesentlich niedereren Gesamteiweißgehalt des Serums. Dieser Unterschied wird langsam in den ersten 4 Lebensjahren ausgeglichen. Nach Martin, Scheidegger und Roulet zeigen auch bei Frühgeburten die α- und β-Globuline bei kolostral ernährten Kindern einen raschen Anstieg, während sie sich bei Kuhmilchernährung nur wenig ändern. Der γ-Globulinspiegel, der bei Frühgeburten z. Z. der Geburt ohnehin schon tiefer liegt als der von reifen Neugeborenen, sinkt während der ersten Lebensmonate noch merklich tiefer ab. Zwischen dem 3.—7. Monat haben manche Frühgeborene einen γ-Globulinspiegel von nur $^1/_{10}$ der normalen Erwachsenenwerte. Vom 7. Monat an erhöht sich dann der γ-Globulinspiegel plötzlich sehr stark, ist aber erst mit 4 Jahren normal. Das Albumin sinkt bei Frühgeburten in den ersten Lebensmonaten nur geringfügig, bleibt dann stationär und erreicht mit 3 Jahren den Erwachsenenwert.

Man hat also auch bei normalelektrophoretischen Serumanalysen typische Unterschiede in den Werten einzelner Serumproteinfraktionen des Erwachsenen und Neugeborenenserums finden können, wobei man sich allerdings darauf beschränken mußte, Gesamtwerte für die Einzelfraktionen anzugeben und nicht das Fehlen oder verminderte Vorkommen der einen oder anderen spezifischen Komponente feststellen konnte, wie es die Immunelektrophorese erlaubt.

2. Andere immunelektrophoretische Studien

Immunelektrophoretische Untersuchungen wurden erstmals von Grabar (1953) an menschlichen Seren durchgeführt. In den folgenden Jahren wurden die Technik verbessert und Mikromethoden entwickelt. Studien über das Auftreten und Verhalten der Serumproteine im Verlauf der fetalen postnatalen kindlichen Entwicklung stammen von Scheidegger und Martin du Pan (1956), Scheidegger, Martin u. Riotton (1956), Gugler, v. Muralt u. Bütler (1957), Hitzig (1957) und Karte (1959). Scheidegger und Mitarbeiter gingen von den Beobachtungen von Moore, Martin du Pan u. Buxton (1949) aus, welche papierelektrophoretisch eine stete Zunahme des γ-Globulin- und Albuminspiegels vom 3. Fetalmonat bis zur Geburt bei gleichbleibendem Wert für die α- und β-Globuline gefunden hatten. Sie untersuchten einige

Feten der 8.—40. Schwangerschaftswoche. Über die Ergebnisse wurde bereits oben berichtet. Später führten sie die Untersuchungen weiter, um das Auftreten der bei Geburt noch fehlenden Proteinfraktionen im Verlauf der ersten Lebensmonate zu erfassen. Sie beschränkten sich im wesentlichen darauf, das Erscheinen der β_2-Fraktionen (β_{2A} und β_{2M}) zu untersuchen und haben den anderen Fraktionen wenig Beachtung geschenkt. Sie stellten fest, daß die β_{2A}-Fraktion nie vor der 4. Lebenswoche nachweisbar wird. Vom 5. Monat fehlt sie nur noch in Ausnahmefällen. Die β_{2M}-Linie erscheint im allgemeinen früher, wird aber ebenfalls kaum vor der 4. Lebenswoche beobachtet, regelmäßig vorhanden ist sie vom 6. Lebensmonat.

Am eingehendsten hat bisher Hitzig die Entwicklung der Immunglobuline (γ-Globuline und β_2-Fraktionen) immunelektrophoretisch untersucht. Er kam dabei zu folgenden Ergebnissen:

Bei Geburt bildet das γ-Globulinpräcipitat eine einzige geschlossene Linie, die sich schon im Laufe der 1. Lebenswoche spaltet und es zeigen sich dann vom 3. Monat an 2 parallele γ-Präcipitate. Vom 2. Lebensjahr dominiert wieder eine einzige kräftige Linie. Diese Doppelung der γ-Globulinfraktion konnten auch wir häufig nachweisen, doch läßt sich heute ihre Bedeutung noch nicht angeben. Sie dürfte kaum etwas mit der Unterscheidung von diaplacentaren, mütterlichen γ-Globulinen und vom Kind selbst gebildeten γ-Globulinen zu tun haben.

Die β_2-Globuline fehlen regelmäßig im Neugeborenenserum und werden erst gelegentlich Ende des 1. Trimenons im immunelektrophoretischen Serumeiweißbild sichtbar. Die Variationen sind jedoch im Laufe des 1. Lebensjahres sehr groß und regelmäßig findet Hitzig die β_2-Globuline erst gegen Ende der Säuglingszeit.

Gugler, v. Muralt u. Bütler sowie Karte kommen zu ähnlichen Ergebnissen. Erst neuerdings wurde von v. Muralt mitgeteilt, daß er im konzentrierten Nabelschnurserum ebenfalls β_{2M} nachweisen konnte. Man kann die bisherigen Ergebnisse folgendermaßen zusammenfassen: Im Vergleich zum immunelektrophoretischen Bild des Erwachsenen fehlen beim Neugeborenen 3 Fraktionen, eine α-Globulinfraktion sowie β_{2A} und β_{2M}. Die α-Fraktion ist bisher nicht identifiziert und der Zeitpunkt ihres Erscheinens nicht bestimmt worden. Von den Fraktionen β_{2A} und β_{2M} nimmt man an, daß höchstens β_{2M} in geringer Konzentration auf das Kind übertragen werden kann. Ab Ende des 1. Trimenons können sie auch im unkonzentrierten Serum meist gefunden werden. In einzelnen Fällen wurden sie schon in der 4. Lebenswoche nachgewiesen, wobei die Fraktion β_{2M} früher in Erscheinung tritt. Mit 2 Jahren ist das Serumeiweißbild in der Immunelektrophorese vollständig.

Wenn die Ergebnisse verschiedener Untersucher mehr oder weniger differieren, liegt dies im wesentlichen an der Verwendung unterschied-

licher Antihumanseren. So konnten wir z. B. die von Scheidegger und Mitarbeiter als β_{2b} bezeichnete sowie auch oft die Rho-Fraktion (Präalbumin) nicht darstellen. Die beobachteten Präcipitationslinien stellen eben immer nur ein Minimum der tatsächlich vorhandenen Antigene dar. Bei unseren Erwachsenenseren konnten wir im Bereich der α_2-Globuline dagegen insgesamt bis zu 8 Präcipitationslinien feststellen, von denen bisher nur 5 näher beschrieben worden sind. 4 dieser Linien konnten mittels spezifischer Antiseren nachgewiesen und als Haptoglobulin, α_2-Makroglobulin, α_2-Lipoprotein und Coeruloplasmin identifiziert werden, die Isolierung und Charakterisierung der 4 übrigen dargestellten Proteine steht noch aus. Die Vielzahl der von uns durchgeführten Serumanalysen erlaubt es, ein artifizielles Auftreten dieser 4 Präcipitationslinien auszuschließen, da wir sie unter den verschiedensten Bedingungen und Vergleichsuntersuchungen immer feststellen konnten.

Sämtliche Autoren, die sich bisher mit immunelektrophoretischen Serumanalysen beim Neugeborenen befaßt haben, stellten übereinstimmend das völlige Fehlen von β_{2A}- und β_{2M}-Globulinen sowie eines α-Globulins fest. Das letztere war bisher nicht identifiziert worden. Scheidegger und Grabar nahmen an, daß es sich dabei um das Haptoglobulin handelt. Im unkonzentrierten Neugeborenenserum haben wir außerdem eine allgemeine Verminderung der Präcipitate und Linienzahl im Bereich der α- und β-Globuline festgestellt. Im 5fach konzentrierten Nabelschnurserum gelang dann der Nachweis der sonst als fehlend angegebenen Fraktionen (α, β_{2A} und β_{2M}) außer β_{2A}. $\alpha_{2/7}$ und $\alpha_{2/8}$ waren auch bei 5facher Konzentration nicht nachweisbar.

Was die Entwicklung der Serumproteine im Säuglingsalter anbetrifft, so konnten wir Untersuchungsergebnisse anderer Autoren bestätigen und ergänzen. In der 3. Lebenswoche tritt das α_1-Serummucoid auf. Die α_2-Globuline verstärken sich innerhalb der ersten 2 Lebenswochen. Mit einem Jahr kann man sie kaum noch vom Erwachsenenserum unterscheiden. Die Fraktionen $\alpha_{2/7}$- und $\alpha_{2/8}$-Globulin erscheinen erst spät. Über die Bedeutung dieser Fraktionen ist noch nichts bekannt. Sie sind auch beim Erwachsenen nur in geringer Konzentration vorhanden.

Die β_1-Globuline verstärken sich ebenfalls in den ersten 2 Lebenswochen, so daß kaum noch Unterschiede gegenüber dem Erwachsenenserum erkennbar sind. Von einigen Autoren wurde der rasche Anstieg der α_2- und β_1-Globuline in Zusammenhang mit den im Kolostrum vorhandenen Serumproteinen untersucht und nachgewiesen, daß die Vermehrung dieser Fraktionen beim kolostral ernährten Neugeborenen wesentlich rascher erfolgt als beim künstlich ernährten. Sie nehmen an, daß die betreffenden Proteine entweder direkt durch das Colostrum zugeführt werden oder sich bei frauenmilchernährten Kindern rascher bilden.

Zusammenfassung

Unsere immunelektrophoretischen Studien über das Verhalten der Serumproteine bei Neugeborenen und Frühgeburten und die Vervollständigung des Serumeiweißspektrums im Laufe des 1. Lebensjahres haben folgende Einzelheiten ergeben:

1. Das immunelektrophoretische Serumeiweißbild des normalen Neugeborenen unterscheidet sich stark von dem des Erwachsenen. 3 Fraktionen (α_1-Serummucoid, β_{2M} und möglicherweise auch β_{2A}) lassen sich nur bei 5facher Konzentration darstellen. Die Fraktionen $\alpha_{2/7}$ und $\alpha_{2/8}$ fehlen völlig. Die Präcipitationslinien der übrigen α- und β-Globulinfraktionen sind in ihrer Dichte und Konzentration wesentlich vermindert.

2. Bei Frühgeburten werden sehr schwache Präcipitationslinien des α- und β-Globulinbereichs festgestellt, besonders bei den β_1-Globulinen.

3. In den ersten 4 Wochen verstärken und verdichten sich die Linien im α- und β_1-Globulinbereich. Das α_1-Serummucoid wird ab 3. bis 4. Woche regelmäßig dargestellt.

4. Die Fraktion $\alpha_2/_7$ tritt etwa vom 7. Lebensmonat an auf, $\alpha_2/_8$ erst im Serum des Adolescenten und Erwachsenen. Im Kleinkindesalter ist ihr Vorhandensein eine Ausnahme.

5. β_2-Globuline finden sich manchmal schon bei 2 Wochen alten Kindern. β_{2M} und möglicherweise auch β_{2A} können im konzentrierten Nabelschnurserum schon nachgewiesen werden. Im normalen Serum werden sie ab 6. Lebensmonat festgestellt.

6. Bei den γ-Globulinen tritt etwa nach Verlauf einer Woche häufig eine Doppelung der Präcipitationslinie auf, was auf immunologisch differente γ-Fraktionen hindeutet. Sie ist bis Ende des 1. Lebensjahres nachweisbar. Im Erwachsenenserum dominiert eine einzige Linie.

Das immunelektrophoretische Serumeiweißspektrum des Menschen hat sich bis zum 2. Lebensjahr soweit vervollständigt, daß es sich nicht mehr von dem des normalen Erwachsenenserums unterscheidet. Feinere quantitative Unterschiede, die zu diesem Zeitpunkt noch bestehen, lassen sich immunelektrophoretisch nicht darstellen. Hier sind wir auf die Ergebnisse der normalen Elektrophorese angewiesen.

Für technische Assistenz danken wir Fräulein G. Lips.

Literatur

Grabar, P.: J. chim. Phys. **48**, 646 (1951).

Grabar, P., and C. A. Williams: Biochim. biophys. Acta **10**, 193 (1953); **17**, 67 (1955).

Grabar, P., and C. A. Williams: Presse med. **63**, 804 (1955).

Gugler, E., A. Bokelmann, G. Dätwyler u. G. von Muralt: Schweiz. med. Wschr. **88**, 1264 (1958).

Gugler, E., G. von Muralt u. R. Bütler: Schweiz. med. Wschr. **89**, 703 (1957).

Hitzig, W. H.: Helv. paediat. Acta **12**, 596 (1957).
Karte, H.: Mschr. Kinderheilk. **107**, 265 (1959).
Karte, H.: Klin. Wschr. **37**, 571 (1959).
Martin, E., u. J. J. Scheidegger: Schweiz. med. Wschr. **87**, 439 (1957).
Martin du Pan, R., J. J. Scheidegger et H. Roulet: Arch. franc. Pédiat. **10**, 1013 (1953); **12**, 243 (1955).
Moore, R. Martin du Pan u. Buxton: Zit. n. Biolog. Daten f. den Kinderarzt, 2. Aufl. 1. Bd., S. 250. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1954.
Muralt, G. von: Ann. paediat. (Basel) **194**, 174 (1960).
Scheidegger, J. J.: Int. Arch. Allergy **7**, 103 (1955).
Scheidegger, J. J.: Sem. Hôp. (Paris) **32**, 2119 (1956).
Scheidegger, J. J., A. Hässig u. R. Weber: Helv. med. Acta **25**, 25 (1958).
Scheidegger, J. J., u. R. Martin du Pan: Et. Néonatale **6**, 3 (1957).
Scheidegger, J. J., E. Martin u. G. Riotton: Schweiz. med. Wschr. **6**, 224 (1956).
Schmidt, G. W.: Klin. Wschr. **28**, 170 (1950).
Schultze, H. E.: Behring-Werk Mitteilungen **26**, 1 (1952).
Schultze, H. E.: Coll. II, Brügge S. 83 (1954).
Schultze, H. E.: Z. Elektrochemie **60**, 262 (1956).
Schwick, G.: Laboratoriumsblätter Behring-Werke **8**, 11 (1958).

Prof. Dr. O. Vivell, Freiburg i. Br., Mathildenstraße 1.
Universitäts-Kinderklinik

Zeitschrift für Kinderheilkunde 84, 365—368 (1960)

Aus der Kinderklinik der Freien Universität Berlin, Kaiserin Auguste Victoria Haus
(Leiter: Prof. Dr. A. Loeschke)

Blutaustauschtransfusionen im geschlossenen System mit einer Druck- und Saugpumpe

Von

L. Ballowitz, G. Fleischhauer und B. Stück

Mit 2 Textabbildungen

(Eingegangen am 21. Juni 1960)

Für die Blutaustauschtransfusion zur Behandlung des Morbus haemolyticus neonatorum und anderer Hyperbilirubinämien bei Neugeborenen und Frühgeborenen werden bevorzugt Einwegmethoden angewendet. Am häufigsten wird die Nabelvene vom Nabelschnurstumpf aus (Diamond) gelegentlich auch nach dem Freilegen in der Bauchwand (Pinkus) katheterisiert. Als weitere Gefäße kommen die Vena saphena (Arnold u. Alford), die Vena jugularis interna (Konrad u. Rodeck) oder unter Umständen auch unmittelbar nach der Geburt die Nabelarterien (Saling) in Betracht.

Auf Grund der Entwicklung der modernen Transfusionstechnik erscheint es wünschenswert, den in die einzelnen Venen eingelegten Polyvinylaethylenkatheter an ein zum einmaligen Gebrauch bestimmtes geschlossenes Schlauchsystem anzuschließen, welches für die Blutzufuhr und Blutentnahme geeignet ist, so daß eine Verunreinigung des Blutes mit Luftkeimen oder pyrogenen Substanzen verhütet wird. Schäfer hat 1951 mit einer Modifikation des Braunschen Transfusionsapparates ein annähernd geschlossenes Austauschtransfusionssystem angegeben. Diese Methode hat sich wohl vorwiegend wegen Schwierigkeiten bei der Blutentnahme nicht allgemein durchgesetzt. Bei einer 1958 durchgeführten Umfrage an deutsche und österreichische Universitäts-Kinderkliniken (Ballowitz) stellte es sich heraus, daß nur 7 Kliniken mit derartigen geschlossenen Systemen, 22 dagegen mit offenen Systemen, wobei Spritzen direkt an das Katheterende angesetzt werden, arbeiten. In der Diskussion auf dem Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Bluttransfusion in Berlin 1958 erschienen die technischen Bedingungen für eine reibungslose Blutzufuhr und -entnahme in geschlossenen pyrogenfreien Systemen bei Austauschtransfusionen noch nicht befriedigend erfüllt. Wir haben deshalb in Zusammenarbeit mit Dr. Burger von der Firma Lagepa, Buchenhain bei München, einen Apparat für Austauschtransfusionen entworfen.

Es gelingt in einem vollständig geschlossenen System aus PVC-Schläuchen, die nur einmal benutzt werden, mit Hilfe von zwei Blutkonservenflaschen sowie einer Saug- und einer Druckpumpe Austauschtransfusionen vorzunehmen, ohne daß das heparinisierte Spenderblut mit ungefilterter Luft in Berührung kommt. Die Pumpen sind in einem Gerät mit entsprechenden Manometern zur Druckregulierung untergebracht. Das Ansaugen und Einspritzen des Blutes geschieht maschinell. Die Handhabung ist sehr einfach. Der Eingriff wird von einem Arzt mit nur zeitweise

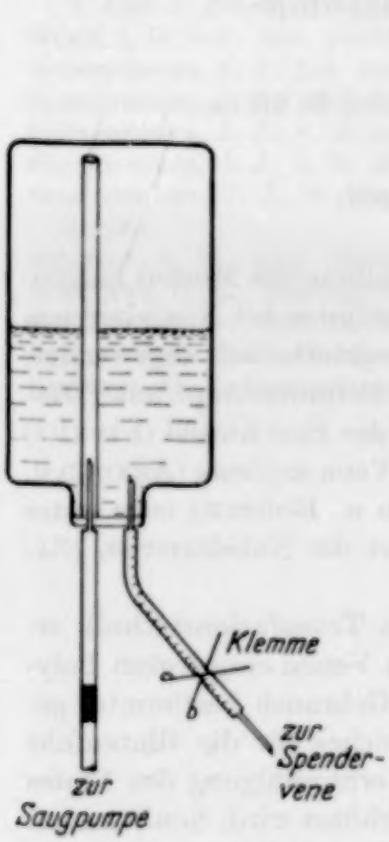


Abb. 1

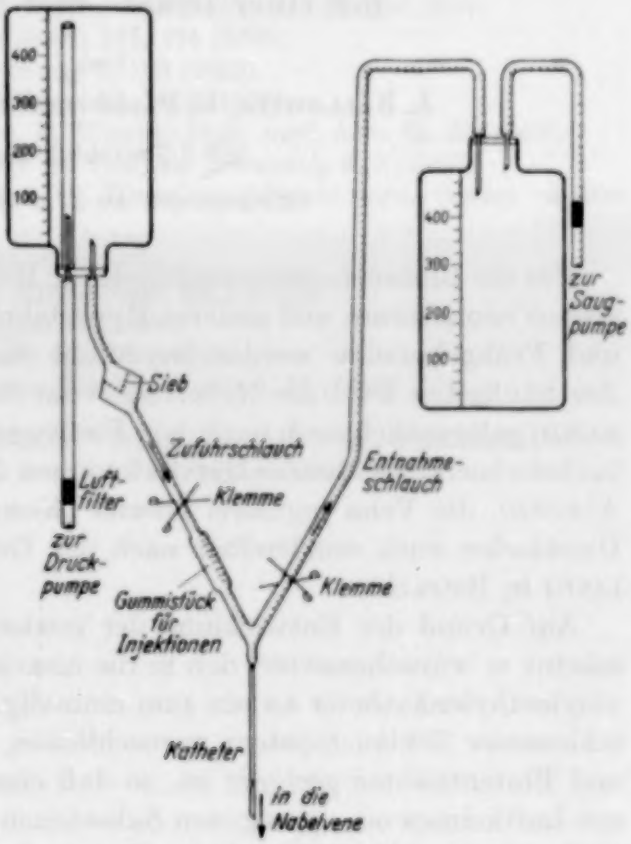


Abb. 2

Abb. 1. Entnahme des Spenderblutes mit der Saugpumpe
Abb. 2. Das geschlossene Schlauchsystem für die Austauschtransfusion

notwendiger Unterstützung durch eine Schwester vorgenommen. Die Dauer der Transfusion, die Geschwindigkeit der Blutzufuhr und -entnahme kann weitgehend reguliert werden. Zu rasche Transfusionen lassen sich verhindern. Sog und Druck wirken sehr gleichmäßig auf die Blutsäule. Das Ansaugen der Venenwand am Katheterende wird vermieden.

Im einzelnen empfehlen wir folgendes Vorgehen: Das Spenderblut wird als Frischblut mit Hilfe der Saugpumpe (Abb. 1) durch PVC-Schläuche in genormte silikonisierte Blutkonservenflaschen, die ohne Stabilisatorflüssigkeit geliefert und vor dem Gebrauch mit Heparin beschickt werden, angesaugt. 8 bzw. 12 mg Heparin erhalten 400 cm³ Blut 3 bzw. 5 Std flüssig. Die Flasche hängt an einem Haken des Geräts mit nach unten gerichtetem Stopfen. Ein Schlauch verbindet sie mit der Saugpumpe, ein zweiter hat an seinem Ende eine durch eine Kappe gesicherte Kanüle zum Einführen in die Spendervene. Das Blut kommt beim Einsaugen in die Flasche nicht mit der äußeren Luft in Berührung. Der Sog beträgt etwa 100 mm Hg.

Der in dem Luftsteigrohr befindliche PVC-Schlauch wird nach der Blutentnahme von der Saugpumpe auf die Druckpumpe umgesetzt. An Stelle des Verbindungsstückes zu dem Spenderarm (das darin verbliebene Blut kann für die Kreuzprobe und Luestests beim Spender verwendet werden) wird das für die Austauschtransfusion bestimmte y-förmige Schlauchstück eingesteckt. Es ist zunächst an beiden Schenkeln mit einer Gefäßklemme abgeklemmt. Durch Lösen der Klemme am Einlaufschenkel füllt sich das System bis zum Winkelstück mit Blut. Die Klemme wird wieder geschlossen. Der Auslaufschenkel wird in eine zweite leere Konservenflasche ohne Luftsteigrohr eingestochen, ein weiteres Schlauchstück von dieser Flasche zur Saugpumpe geführt. Diese Entnahmeflasche steht auf dem Gerät mit aufwärts gerichtetem Stopfen. Die zu- und abführenden Schläuche werden an ihm mit Leukoplast leicht fixiert, damit ein Abknicken vermieden wird.

Jetzt kann der vorher mit NaCl-Lösung gefüllte Katheter in die Nabelvene des Neugeborenen — oder auch in eine der oben beschriebenen anderen Venen — eingeführt werden. Die Katheter werden in verschiedenen Stärken einzeln steril verpackt geliefert. Das aus dem Katheter zurückfließende kindliche Blut kann für Laboratoriumsuntersuchungen aufgefangen werden. Ist genügend Blut (etwa 30 cm^3 bei reifen Neugeborenen) entnommen, wird der Katheter an den Winkel des Schlauchsystems angeschlossen. Durch Öffnen der Klemme am Einlaufschenkel fließt jetzt Blut in das Kind ein. Die gewünschte Geschwindigkeit kann an dem Manometer reguliert werden. 20—50 mm Hg sind durchschnittliche Druckwerte. Als Austauschvolumen wählten wir wegen der Ablesemöglichkeiten an den Flaschen im allgemeinen 25 cm^3. Sind diese eingeflossen, wird die Zufuhrklemme geschlossen und die Klemme am Ausflußschenkel geöffnet. Nachdem sich bald der Abflußschlauch gefüllt hat, tropft oder fließt das kindliche Blut in die Entnahmeflasche. Die Geschwindigkeit wird am Sogmanometer reguliert. Meistens sind 50 mm Hg oder weniger Sog angezeigt. Sind 25 cm^3 Blut abgetropft, wird die Klemme am Auslaufschlauch geschlossen und die am Zufuhrschlauch wieder geöffnet. Das wiederholt sich dann laufend, bis die gewünschte Blutmenge ausgewechselt ist. Werden mehr als 400 cm^3 Blut — der Inhalt einer Konservenflasche — benötigt, so können ohne Schwierigkeiten Zufuhr- und Entnahmeflasche durch Umstecken der Schläuche ausgewechselt werden. Alle durch die Gummistopfen zu führenden Schlauchenden haben fest angefügte scharfe Kanülen, sie lassen sich gut einstechen. Das einmal gefüllte Schlauchsystem bleibt während der Transfusion unverändert an den kindlichen Gefäßen liegen. Verstopfungen haben wir nur ganz selten bei spätbehandelten Kindern gesehen. Sie fanden sich fast ausschließlich in dem dünnen Katheter, der in die Vene eingelegt war. Dieser Katheter, nicht das ganze System, muß in einem solchen Falle ausgewechselt werden. Bei Spätaustauschtransfusionen haben wir, um derartige Zwischenfälle zu vermeiden, gern etwas Heparin (1 mg/kg) vorgespritzt.

Die Austauschtransfusion soll etwa 2 Std dauern, sie kann bei besonders empfindlichen Kindern mit dem Apparat aber auch ohne weiteres auf 4 Std und länger ausgedehnt werden. Schnellerer Blutwechsel erscheint wegen der Herz- und Kreislaufbelastung und eines schlechteren Austauscheffektes für das aus dem Gewebe nachströmende Bilirubin nicht empfehlenswert.

In den Zufuhrschlauch ist ein kurzes Gummistück eingearbeitet, so daß Medikamente ohne Schwierigkeiten während der Transfusion i. v. injiziert werden können. Die Austauschtransfusion wird mit der Bluteinfuhr beendet (sie hat mit der Entnahme begonnen), Antibiotica und Protaminsulfat als Heparinantagonist können abschließend in den Katheter gegeben werden. Wird das zuletzt entnommene Blut für Laboratoriumsuntersuchungen gewünscht, so durchtrennt man den Entnahmeschlauch oberhalb des Winkelstückes zwischen 2 Klemmen. Wenn er dann

aus der Flasche gezogen und die Klemme gelöst wird, kann man etwa 8 cm³ Blut in ein Untersuchungsgläschen fließen lassen.

Besteht die Gefahr, daß die Austauschtransfusion wegen erneuten Bilirubinanstiegs wiederholt werden muß, so empfiehlt es sich, den Katheter nach dem Abtrennen vom Schlauchsystem in der Vene liegen zu lassen. Man verbindet ihn entweder mit einem Dauertropfsystem und läßt innerhalb von 24 Std 200—300 cm³ Ringer-Traubenzuckerlösung eintropfen, oder man füllt den Katheter mit Heparinlösung auf, klemmt ihn ab und fixiert ihn am Bauch des Kindes. Für die zweite Austauschtransfusion wird er an ein neues mit Spenderblut gefülltes Schlauchsystem angeschlossen.

Wir haben in unserer Klinik bisher 26 Austauschtransfusionen bei Neugeborenen und Frühgeborenen (niedrigstes Gewicht 1600 g) mit dem Apparat durchgeführt. Hierbei hat er sich gut bewährt. Zwischenfälle kamen nicht vor.

Zusammenfassung

Es wird ein Apparat für Austauschtransfusionen beschrieben, der Arbeitsleistung von Schwestern und Ärzten einspart. Das Blut wird mit Hilfe einer Druck- und einer Saugpumpe in einem völlig geschlossenen System von PVC-Schläuchen bewegt. Das Schlauchsystem ist zum einmaligen Gebrauch bestimmt und wird steril verpackt geliefert einschließlich der Venenkatheter und Flaschen zum Auffangen des Blutes. Die Dauer des Eingriffs kann sehr gut reguliert werden. Das Spenderblut wird mit Heparin ungerinnbar gemacht.

Literatur

Arnold, D. P., and K. M. Alford: J. Pediat. **32**, 113 (1948).
Ballowitz, L.: Dtsch. Ges. Bluttransfusion Juni 1958, Berlin.
Diamond, L. K.: Pediatrics **2**, 520 (1948).
Konrad, R. M., u. H. Rodeck: Mschr. Kinderheilk. **106**, 518 (1958).
Pinkus, L. R.: J. Pediat. **33**, 418 (1948).
Saling, E.: Dtsch. Ges. Bluttransfusion Juni 1958, Berlin.
Schäfer, K. H.: Mschr. Kinderheilk. **99**, 208 (1951).

Priv.-Doz. Dr. L. Ballowitz, Berlin-Charlottenburg, Kaiserin Auguste Victoria Haus, Kinderklinik der Freien Universität

Zeitschrift für Kinderheilkunde 84, 369—392 (1960)

Aus der Universitäts-Kinderklinik Erlangen (Direktor: Prof. A. Windorfer)

Kausalgiegenese der rezidivierenden Nabelkoliken bei Kindern

Von

J. Paul

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 30. Mai 1960)

I. Einleitung

Bei oft verhältnismäßig gutem Allgemeinbefinden anfallsartig einsetzende und in unregelmäßigen Intervallen wiederkehrende Bauch*schmerzen* mit vorwiegender Lokalisation in der Nabelgegend wurden 1913 bei ihrer Erstbeschreibung beim Kinde von Moro als rezidivierende Nabelkoliken benannt[81]. Das Erscheinungsbild und seine Begriffsbelegung stießen seither nur selten auf Ablehnung[82, 55]. Von pädiatrischer Seite aus fanden sie stets Anerkennung[20, 28, 60, 61, 79, 95, 87]; auch in letzter Zeit [96, 85, 92, 93]. Nach wie vor wird für die *Klinik* der rezidivierenden Nabelkoliken das Bild, wie es zuerst beschrieben wurde[81], als verbindlich erachtet[20]. Die eigenen Erfahrungen führten zu derselben Einstellung.

Gebundensein an eine *neurovegetative Übererregbarkeit* und *Beschränkung* auf das *Kindesalter*[81] haben sich als pathogenetische Voraussetzungen beim Zustandekommen der Nabelkoliken allgemein bestätigt. Ein *funktioneller* Entstehungsmechanismus, auf den nicht nur das Fehlen einer „organischen" Ursache in den meisten Fällen hinwies, wurde von Anfang an angenommen[81]. Auch heute noch wird von einigen erfahrenen Pädiatern eine rein funktionelle oder *neurogene* Störung in ihnen gesehen[95, 96]. Eigene *klinische* Beobachtungen wiesen in der gleichen Richtung. Sie führten zum Versuch, *Wesen und Art der funktionellen oder neurogenen Störung* zu klären. Sie sind bislang unbekannt geblieben.

II. Kritik der bisherigen Erklärungsversuche

Manche Untersucher wandten sich von der Annahme einer rein funktionellen oder neurogenen Störung ab. Andere bemühten sich um eine einheitliche Auffassung mit 2 viel diskutierten Hypothesen. Nach der einen handelt es sich bei den rezidivierenden Nabelkoliken bei Kindern um eine abdominale Migräne[19]. Nach der anderen besteht ihr Wesen in einer Abdominalepilepsie[51, 74, 80]. Beide konnten sich nicht durchsetzen.

Das Hauptargument der *Migräne*-Hypothese — die familiäre und beim Kinde gehäuft vorkommenden „migräneartigen" Kopfschmerzen — fehlt meist[96, 92, 85, 97]. Kinder können jahrelang an wiederkehrenden Nabelkoliken leiden, ohne daß es zu einer Migräne kommt. Auch umgekehrt trifft dies zu. Die rezidivierenden Nabelkoliken verschwinden mit dem Schulalter. Dagegen taucht die Migräne in diesem erst auf[42] und nimmt in der Pubertät und im *Erwachsenenalter* zahlenmäßig zu. Übergang der einen in die andere Krankheit kann nicht als nachgewiesen gelten. Oft erörterte Beziehungen zwischen beiden[92] sind am besten zu verstehen, wenn man sie als verschiedene Äußerungsformen auf dem gemeinsamen Boden einer vegetativen Erregbarkeit ansieht.

Von den rezidivierenden Nabelkoliken ist auch kein nennenswerter Prozentsatz als *Äquivalente* einer echten *Epilepsie* anzusprechen[92]. EEG-Befunde — auf die sich die Auffassung von einer Abdominalepilepsie in erster Linie stützt — bei vorher klinisch diagnostizierten Fällen weisen keine für Krampfkrankheiten *beweisende* Kriterien auf[93]. Bei $^1/_5$ der Kinder vorhandene Erhöhung der zentralnervösen Erregbarkeit kann auch bereits klinisch festgestellt werden. Zieht man die Altersdisposition zu verschiedenen Krampfkrankheiten in Betracht, so zeigen die Nabelkoliken lediglich mit den *Affekt*krämpfen eine Übereinstimmung. Diese und bis zu einem gewissen Grade noch die *Fieber*krämpfe treten im Kleinkindesalter am häufigsten auf. Die Epilepsie nimmt erst mit dem ausgehenden Schulalter an Häufigkeit zu. Sie ist auch ein Leiden des *Erwachsenen*.

Mit einem auf die *auslösenden* Reize gerichteten Blick werden die rezidivierenden Nabelkoliken heute auch als ein Syndrom von sehr *verschiedenartiger Ätiologie* angesprochen[96, 92]. Für jeweils einen Teil der Fälle glaubt man auf diese Weise eine ätiologische Klärung gefunden zu haben. Im allgemeinen wird aber dabei angegeben, daß die Genese der rezidivierenden Nabelkoliken im Kindesalter noch unbekannt ist.

Den Tendenzen, die meist ohne erkennbare organische Ursache aufgetretenen rezidivierenden Nabelkoliken funktionell zu erklären, wurde mit dem Fortschritt der Untersuchungstechnik und -methoden durch den Nachweis von *organischen Veränderungen im Abdomen* entgegenzutreten versucht. Durch sie hervorgerufene Spasmen im Verlauf des Magen-Darm-Traktes und im Bereich der Gallen- und Harnwege wurden für die unmittelbare Auslösung der rezidivierenden Nabelkoliken verantwortlich gemacht. Die Röntgenologie lieferte vor allem die Beiträge, nach denen *Ulcus ventriculi et duodeni*[87, 96, 86, 84, 85], *Coecum mobile*[58], beginnende *Abdominaldrüsentuberkulose*[20, 60, 61], *unspezifische Bauchlymphknotenschwellungen, Appendicitis, rezidivierender Ileus* sowie Befall mit *Tänien* und *Ascariden* als organische Grundlage von rezidivierenden Nabelkoliken in Betracht kommen. *Hepathopathie*[60, 61], Erkrankungen der *Harnorgane, Purpura abdominalis* und Krisen beim *hämolytischen Ikterus* haben ebenfalls eine solche Bedeutung erlangt. Nicht zuletzt gilt das auch von der *nichtsklerosierenden Ileitis terminalis* mit ihren röntgenologischen Veränderungen[90, 34, 65, 92, 85]. Diese lassen sich aber auch bei neuropathischen und lymphatischen Kindern ohne Bauchschmerzen nachweisen[85]. Sie hindern auch die Hälfte der betroffenen Kinder nicht daran, bei Milieuwechsel schlagartig beschwerdefrei zu werden[85]. In einem Krankengut von 70 Kindern, die keinerlei Bauchschmerzen gezeigt hatten, wiesen 17 eine solche nichtsklerosierende Ileitis auf; von 7 Kindern mit rezidivierenden Nabelkoliken entsprechend 2^{20a}.

Alle diese Abdominalerkrankungen laufen bei Kindern meist *einmalig* ab. Sie werden dabei gewöhnlich nicht vom Bild der *rezidivierenden* Nabelkoliken begleitet. Der Versuch einer kausalen Verknüpfung der nicht-

sklerosierenden Ileitis terminalis mit den rezidivierenden Nabelkoliken kann ebenfalls nicht als gelungen betrachtet werden[85, 20a]. Alle diese Abdominalerkrankungen kommen auch bei Jugendlichen und *Erwachsenen* vor. Bei ihnen verursachen sie nie rezidivierende Nabelkoliken. Sie können deshalb auch nicht als *die* Ursache der rezidivierenden Nabelkoliken gelten.

Wie die vom klinischen Standpunkt aus durchgeführte Überprüfung summarisch ergibt, blieben bei allen bisherigen Erklärungsversuchen

1. *unberücksichtigt* die Beschränkung der Nabelkoliken auf das Kindesalter, wo sie vor allem beim Klein- und Spielkind zum ersten Male und gehäuft auftreten, um oft jahrelang aus verschiedenen Anlässen zu rezidivieren;

2. *unerkannt* die Vielzahl und außerordentliche Verschiedenheit der Reize in der Umgebung der Kinder, die *neben* Krankheiten lokal oder aus der Ferne auslösend wirken;

3. *unbeachtet* das lokale anatomische Substrat in der Nabelgegend und dessen pathophysiologisches Korrelat;

4. *unverstanden* der Erfolg von gewissen lokalen Maßnahmen, die zur Linderung der heftigen Schmerzanfälle beitragen.

Eigene *klinische* Beobachtungen zu diesen wichtigen Punkten führten zum Versuch einer Klärung von Wesen und Art der neurogen-funktionellen Störung, nach dem die Erstbeschreiber den rezidivierenden Nabelkoliken im Kindesalter zugrunde liegt.

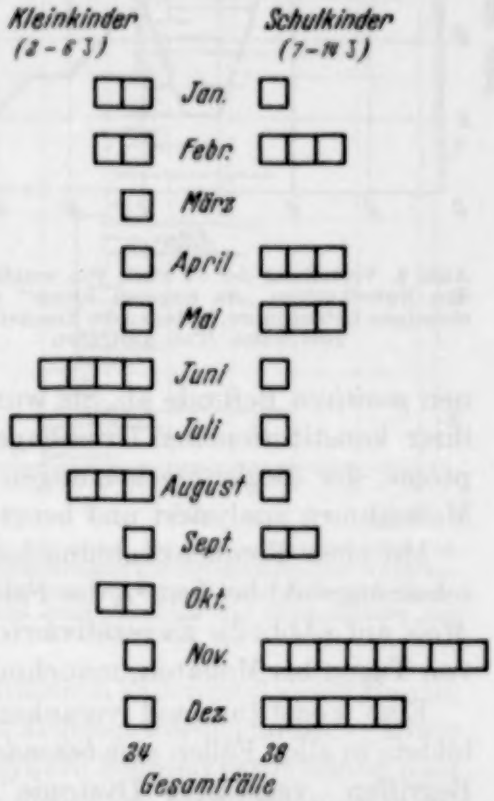


Abb. 1. Nach Klein- und Schulkindern getrennte Verteilung der 52 Fälle von rezidivierenden Nabelkoliken „im engeren Sinne" auf die einzelnen Kalendermonate, in denen die Erscheinungen bei der letzten Klinikaufnahme auftraten. □ = 1 Fall

III. Eigene Beobachtungen

1950—1957 wurden an der Universitäts-Kinderklinik Erlangen 52 Fälle von *„rezidivierenden Nabelkoliken im engeren Sinne"*[92] beobachtet. Sie unterscheiden sich von den recht häufigen Abortivfällen durch momentanes Fehlen von sonstigen Krankheiten einerseits und die Intensität der Erscheinungen andererseits. Durch die enge Grenzziehung eröffnen sich bei der Anylase der Fälle Aspekte, unter denen sich die

bisherigen Schwerpunkte auf der Bildfläche verlagern. Bisher nicht beachtete Einzelheiten des klinischen Bildes werden betont. Manche Züge darin erscheinen neu.

1. Den Hintergrund bilden die *negativen* Ergebnisse von verschiedenen Labor-, Röntgen-, EKG- und EEG-Untersuchungen. Sie dienten dem *Ausschluß* von verschiedenen Erkrankungen, speziell des Abdomens.

In jedem Falle angestellte Untersuchungen von Blutbild und BKS, Urin, Magensaft und vom Stuhl auf Wurmeier wiesen keinen krankhaften Befund auf. So oft Bilirubinbestimmungen im Serum, Takata-Aareraktion und Galaktose-Probe, i. v.-Pyelographie, Volhardscher Wasserstoß oder Grundumsatzbestimmungen durchgeführt wurden, ergaben sie normale Werte. Röntgenologisch fanden sich manchmal bei der Breipassage spastische Zustände des Magen-Darm-Traktes. Veränderungen an den Organen waren im Bauchraum weiter nicht nachweisbar. EKG und Kreislaufversuch nach Schellong ließen in einzelnen untersuchten Fällen keine Zeichen einer organischen Herzkrankheit erkennen. Aus dem in einigen Fällen abgeleiteten EEG konnte nicht auf das Vorliegen einer Epilepsie geschlossen werden.

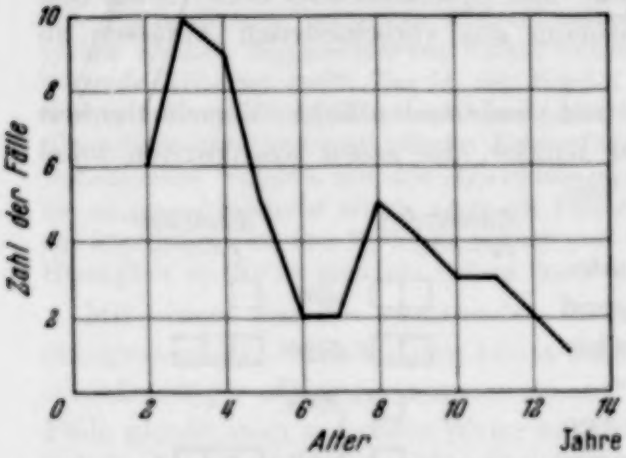


Abb. 2. Verteilung der 52 Fälle von rezidivierenden Nabelkoliken „im engeren Sinne" auf die einzelnen Lebensjahre, in denen die Erscheinungen *zum ersten Male* auftraten

2. Vom negativen Hintergrund heben sich anamnestisch-klinisch die verschiedenen *positiven* Befunde ab. Sie wurden hinsichtlich des Alters der Kinder, ihrer konstitutionellen Grundlage, der auslösenden Reize, der Leitsymptome, der Begleiterscheinungen um des Erfolges der therapeutischen Maßnahmen analysiert und beurteilt.

Mit einer Frequenzkulmination im 3. und 4. Lebensjahr trat das Erscheinungsbild bei fast $^2/_3$ der Fälle im Alter von 2—5 Jahren zum *ersten Male* auf (Abb. 2). Es rezidivierte, oft in unregelmäßigen Zeitabständen von Tagen bis Monaten, manchmal Jahre hindurch (Abb. 3).

Eine konstitutionell verankerte Grundlage für die Erscheinungen bildete in allen Fällen eine *besondere neurovegetative Labilität*, die mit den Begriffen „vegetative Dystonie", „vegetative Dysregulation", „vegetative Labilität", „vegetative Neurose", „Dystonie", „Neurolabilität" oder „Vasolabilität", „Vasomotorismus" und „Vasoneurose" belegt worden war. Seltener bestanden anamnestisch schlechtes Gedeihen oder eine Retardierung in der statischen Entwicklung und klinisch eine Übererregbarkeit des ZNS sowie eine ausgeprägte „Neuropathie". Bei älteren Kindern waren häufig *Affektlabilität* und Suggestibilität noch zu *stark*, die Beständigkeit in den Bemühungen um eine objektive Erfassung der

Dinge noch zu schwach entwickelt. Mangelhafte Ausdauer, Konzentrationsschwäche und Ablenkbarkeit hinderten sie an einer soliden Nutzbarmachung von guten und manchmal besten Intelligenzleistungen.

Früher beobachtete Nabelkoliken wurden bei den Kindern nach der Anamnese durch die verschiedensten Erkrankungen ausgelöst. *Bei demselben Kinde sind zu verschiedenen Zeiten die gleichen lokalen Schmerzanfälle durch jeweils andere Noxen hervorgerufen worden.* Bei 4 von 15 Kindern waren wiederholte Wurmkuren mit, bei den anderen stets ohne Erfolg durchgeführt worden. 2 waren — wie es sich bei der Operation herausstellte — mit und 3 ohne ausreichenden Grund appendektomiert worden. Wegen Ileusverdacht waren eines laparotomiert und 2 beobachtet worden. In 9 Fällen hatten die Nabelkoliken im Zusammenhang mit hochfieberhaften Erkältungen eingesetzt. Bei denselben Kindern standen bei anderen Gelegenheiten affektgeladene Konfliktsituationen und Schwierigkeiten *in Elternhaus, Kindergarten* und *Schule* im Vordergrund. Die Kleinkinder kamen meist in den *Sommermonaten*, die älteren in den *Schulmonaten* im Winter zur Aufnahme (Abb. 1).

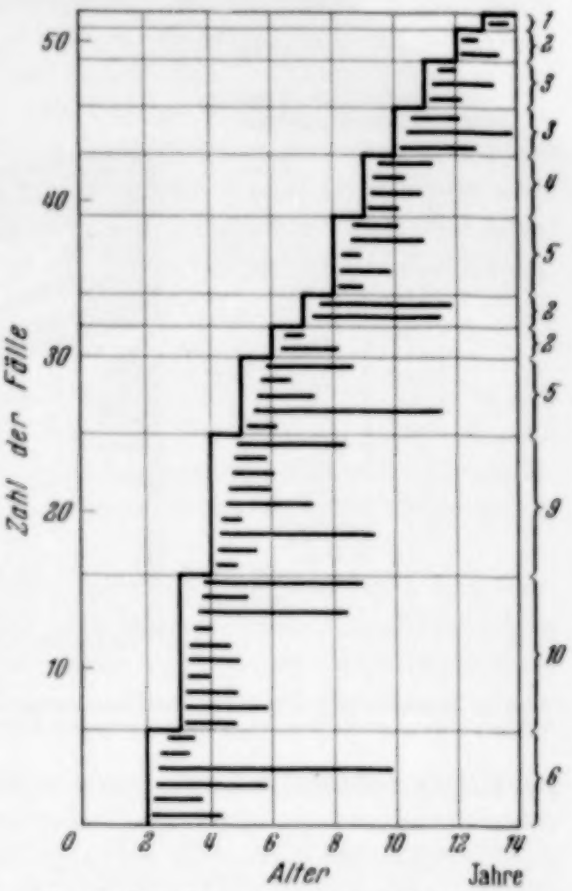


Abb. 3. Abnahme der Frequenzstufenhöhe von *Neu*erkrankungen mit rezidivierenden Nabelkoliken „im engeren Sinne" nach dem 5. Lebensjahr und gegebenenfalls die Gesamtdauer der Rezidivierung in 52 Fällen

Infolge *lokaler* Einwirkung erzeugten in einzelnen Fällen *Stoß* in den Bauch, *Druck durch den Ledergürtel* — der deshalb abgelegt werden mußte — sowie *unerträgliches Reiben* durch ein Hemd schwere Schmerzparoxysmen oder auch zunächst nur unangenehme Sensationen in der Nabelgegend. Als weitere auslösende Momente erwiesen sich *„Zunge-Verbrennen"* mit heißen Speisen, *Herausfallen aus dem Bett, Sprung von der Mauer, Erhitzung oder Sturz beim Spiel, körperliche Züchtigung, Zuschlagen der Tür beim Luftzug, Donnerschlag, Spaziergang bei grellem Sonnenschein.*

Gelegentliche Äußerungen über lokale Sensationen vor dem Beginn der Anfälle wurden von der Umgebung gewöhnlich nicht ernst genommen. Für sie kam es deshalb meist unerwartet zu den in Verstärkerperspektive

hervorhebbaren *Leitsymptomen* (Abb. 4). Im Mittelpunkt standen die — soweit sie *qualitativ* bezeichnet worden sind — *brennenden* Schmerzen, die nach Angaben oder klinischer Beobachtung bei $^3/_4$ der Fälle in der *Nabelgegend* lokalisiert waren. Weniger häufig fanden sie sich *auch/nur* in der Mitte des Oberbauches und im Unterbauch; hier seltener einseitig. Fast immer waren sie als „*anfallsartig*", „*kolikartig*", „*krampfartig*", „*wehenartig*" charakterisiert worden und traten bei ihrem Anhalten in

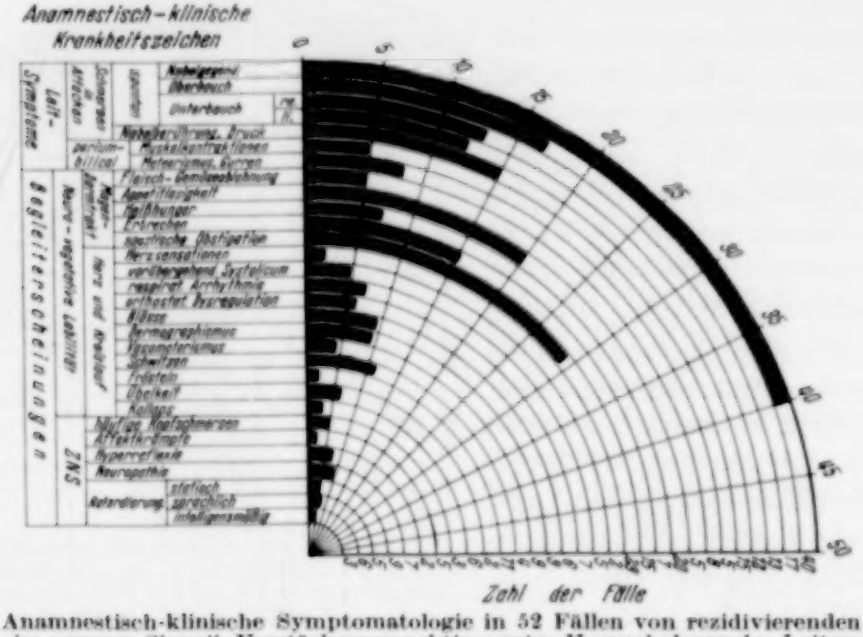


Abb. 4. Anamnestisch-klinische Symptomatologie in 52 Fällen von rezidivierenden Nabelkoliken „im engeren Sinne". Verstärkerperspektive unter Heraushebung der Leitsymptome

der Klinik in Abständen von wenigen Minuten bis zu einer halben Stunde meist attackenweise mit wechselnder Intensität auf. In den dadurch oft entstandenen dramatischen Situationen faßten sich die Kinder an den Bauch, legten sich auf den Boden, über den Stuhl oder auf das Bett, krümmten und rollten sich zusammen oder schrien vor Schmerzen, „der Ohnmacht nahe". Ein älterer Junge „brüllte, daß die Leute im Hause zusammenliefen"; ein anderer konnte nur mehr gebückt und mit dem Stock aus der Schule nach Hause gehen. Bei *Berührung*, Streicheln oder Prüfung von Schmerzpunkten zeigten sich gelegentlich *lokale* Überempfindlichkeit und *Schmerzhaftigkeit*; stellenweise *Paraesthesien und Hyperaesthesien*. In manchen Fällen konnten durch *Druck* in der Nabelumgebung *Schmerzen* ausgelöst werden, die in ihrer Intensität schwankten. Schwitzer zeigten außer an Händen und Füßen auch *periumbilical* öfter eine *Hyperhydrosis*. Selten spürte man bei der Palpation eine Kontraktion der Bauchmuskulatur; öfter wichen in der Tiefe die geblähten Darmschlingen gurrend der tastenden Hand.

Vom Hintergrund des Bildes stechen noch relativ die *Begleiterscheinungen* ab. Es sind dies einmal Zeichen eines *hyperreagiblen Magen-Darm-*

Traktes, zum anderen solche eines *labilen Kreislaufs* (Abb. 4). Schwächezustände mit *Schweißausbrüchen* führten in 3 Fällen zum Kollaps.

Milieuwechsel und Ruhe sowie sedative und spasmolytische Mittel — Luminal, Mixt. valeriana bromata, Bellergal, Belladonal, Atropin, Papavydrin, Buscopan, Eupaco — bewirkten gewöhnlich in wenigen Stunden ein Sistieren der Schmerzanfälle. Eines der Kinder, bei denen die Nabelkoliken noch oder wieder in der Klinik aufgetreten sind, verlangte von sich aus einen kühlen Umschlag auf den Bauch. 5 Mütter versicherten, daß zu Hause nur das *Auflegen von kühlen feuchten Wickeln* auf den Bauch ihren Kindern eine Linderung der heftigen Schmerzen verschafft hätte. *Auftragen von Salben* und der bekannte *Heftpflasterverband* über die Nabelgegend zeigten bei Kindern, die noch über Tage lokale Schmerzsensationen angegeben haben, ebenfalls einen schmerzlindernden Effekt.

IV. Die Kausalgiegenese

Den auf Grund von *klinischen* Beobachtungen an die Genese der rezidivierenden Nabelkoliken zu stellenden Forderungen entspricht die eigene Auffassung, nach der es sich um *kausalgische* Schmerzen handelt. Eine Übereinstimmung mit der Kausalgie findet sich in allen wesentlichen Punkten.

Das *Krankheitsbild der Kausalgie* mit seinem eigenartigen und charakteristischen Schmerzzustand ist nach entsprechenden Beobachtungen im amerikanischen Rezessionskrieg 1864 zum ersten Male beobachtet worden[79a]. Es hat besonders in den beiden Weltkriegen das ärztliche Interesse auf sich gelenkt.

Es tritt gewöhnlich Wochen bis Monate nach *direkten Verletzungen und Fernschädigungen von peripheren Nerven* in Erscheinung. Amputationen, Quetschungen, Nervenkontusionen und reine Weichteilverletzungen, Gewebszertrümmerungen, Muskelblutungen, Gefäßverletzungen, entzündliche Erkrankungen und Panaritien kommen als pathogenetische Faktoren in Frage[32, 94].

Besondere *anatomische Befunde* lassen sich an der Verletzungsstelle nicht aufzeigen. Die *Narbe* selbst bildet einen lokalen Reizmoment. Die Nervenverletzung hat nach der Erstbeschreibung eine Störung der Ernährung und Durchblutung im entsprechenden Versorgungsgebiet zur Folge. Lokal entstehen Veränderungen, welche die Schmerzfasern reizen[79a, 94]. Nach der bisher ansprechendsten Erklärung für das Zustandekommen des Erscheinungsbildes kommt es am Ort der Verletzung zu einer *Ephapse*. Dabei werden afferente sympathische Impulse auf sensible animale Fasern umgeschaltet[35]. Ober aber die Ephapse liegt zwischen den afferenten, dünnen animalen Fasern und den efferenten sekretorischen, vasomotorischen und pilomotorischen symphatischen Fasern. Dadurch gelangen sympathische Impulse kurzgeschlossen wieder auf dem Weg der Schmerzfasern in das ZNS zurück[57].

Wahrscheinlich spielt zentral eine gesteigerte Erregbarkeit des *Thalamus opticus* in der Pathogenese eine Rolle[32]. Der Einfluß von plötzlichen Affektschwankungen auf die Kausalgie läßt auf eine Beteiligung des Thalamus schließen. Topik und Qualität der Schmerzen weisen ebenfalls auf eine engere Verwandtschaft zwischen Kausalgie und Thalamusschmerz hin[32, 94].

Trauma, Berührung, verschiedene Hautreize, Hitze, heiße Speisen, lokal oder fern von den betroffenen Gliedmaßen angreifende Erschütterungen, akustische, optische oder sensorische *Reize* sowie plötzliche affektive Erregungen werden für die *Auslösung der Schmerzparoxysmen* verantwortlich gemacht. Jeder Umweltreiz steigert die Schmerzen. In der nächtlichen Ruhe fühlen sich Kausalgiepatienten am wohlsten. Es besteht *keine Beziehung zwischen Reiz- und Empfindungsstärke* [32, 94, 78].

Das *klinische Bild wird von* eigentümlichen und *qualvollen, brennenden Paroxysmalschmerzen beherrscht, die in Intervallen wiederkehren.* Sie ziehen eines der Extremitäten in ihrer Gesamtheit in Mitleidenschaft. Schmerzareal und Schmerzqualität sind keineswegs so scharf abgegrenzt[32]. Nicht selten entwickeln sich lokal vegetative Reizerscheinungen. Das Hautareal kann trockener, rötlicher und glänzender erscheinen als die Umgebung. Selten wird eine Hyperhydrose beobachtet. Häufiger als das Vollbild der Kausalgie sind „kausalgiforme" Beschwerden anzutreffen. In diese kann die Kausalgie einmünden, wenn sie nach Monaten oder nach Jahren von allein erlischt[32, 94].

1. Ätiologische und pathogenetische Voraussetzungen

Eine besondere Konstitution und das Kindesalter bilden die Voraussetzungen für die Auslösbarkeit der Nabelkoliken. Sie bestimmen, ob die Antwort auf einen Reiz erfolgt. Diese muß aus einer abnormen und stets der gleichen Grundstruktur des Individuums kommen, nachdem dieselben Reize nur selten wirksam und die wirksamen sehr verschieden sind.

a) Im allgemeinen wird nicht daran gezweifelt, daß eine neurolabile Veranlagung bis zu einem gewissen Grade anatomisch und physiologisch-dynamisch durch Erbeinflüsse bestimmt wird[25]. Häufigeres Vorkommen von Migräne in der Ascendens[84, 97] und familiäre Belastung mit Ulcus ventriculi et duodeni[69] sind vorläufige Ergebnisse von Versuchen, die Erbwelt von Kindern mit Nabelkoliken aufzuklären. Schmerzsensationen sind in der Familie von 4—8jährigen Kindern mit rezidivierenden Bauchschmerzen überdurchschnittlich häufig[58].

Auf eine *konstitutionsgebundene Disposition* weisen indirekt die Tatsachen hin, daß nur ein Teil der Kinder Nabelkoliken und nur ein Teil der Verletzten Kausalgie bekommt.

Das Überwiegen der abortiven Fälle im Verhältnis zu den voll ausgebildeten der Kerngruppe nicht nur bei den Nabelkoliken sondern auch bei der Kausalgie[94] macht Angaben über ihre *Häufigkeit* weitgehend davon abhängig, wieviel der Übergangsfälle noch als typisch angesehen werden. Zeigen 7% von 2400 auswahllos untersuchten Schulanfängern rezidivierende Schmerzzustände im Bauch[38], so läßt sich dieses Resultat mit dem Auftreten von 4 Kausalgiefällen unter 178 Patienten mit überstandener Nervenverletzung[94] nur bedingt vergleichen; das erste Beobachtungsgut umfaßt auch wenig und das zweite nur stark ausgeprägte Fälle.

Der für Kausalgiekranke geprägte Begriff einer *Schmerzhyperpythie*[29, 30, 31], kommt nach heutiger Interpretation[94] durch *gesteigerte Erregbarkeit des Thalamus* zustande [32, 94, 25]. Damit könnte man auch die konstitutionsgebundene zentrale Vorbedingung für das Auftreten der Nabelkoliken näher kennzeichnen. Die erhöhte Sensibilität der betroffenen Kinder würde man damit präziser bestimmen und gleichzeitig den heftigen Schmerz in Rechnung stellen, der nicht auf die Nabelgegend beschränkt bleiben muß. Es können — wenn auch nur verhältnismäßig selten und weniger intensiv — bei demselben Kinde verschiedenzeitig auch *Herz*sensationen und *Kopf*schmerzen in Erscheinung treten (Abb. 4).

Die *zentrale Hyperpathie* wird mit dem Zurücktreten der Einzelempfindungen und dem Hervortreten der mit affektiven und vegetativen Vorgängen gekoppelten Gemeinempfindungen des Schmerz- und Temperaturanteils der Sensibilität erklärt[62].

Die Vergesellschaftung der Schmerzen mit neurovegetativen Störungen sowohl bei den Nabelkoliken als auch bei der Kausalgie[32] beruht auf einer gleichzeitigen *Übererregbarkeit der vegetativen Zentren*. Die konstitutionell verankerte abnorme neurovegetative Labilität äußert sich in erster Linie in vasomotorischen und schweißsekretorischen Störungen sowie in Koliken abdominaler Organe[32].

Prädilektionsstellen in der Peripherie sind für die Kausalgie die Extremitäten, Hände und Füße. Nabel und seine Umegbung weisen mit diesen einige — von anderen Körperstellen abweichende — vegetative Gegebenheiten und Reaktionsweisen gemeinsam auf. Bei vegetativ stigmatisierten Kindern und Durchblutungsstörungen sind sie blaß und kühl. Sie schwitzen vermehrt. Der Pilomotorenreflex fehlt. Die Haut ist dünn und glatt; stellenweise gerunzelt.

b) Im *Kleinkindesalter* findet sich der *Höhepunkt der Häufigkeitskurve von Nabelkoliken*[97]; speziell von *„Nabelkoliken im engeren Sinne"*[92]. Zieht man nur ihr *erstmaliges* Auftreten in Betracht, so zeigt sich der Kulminationspunkt bereits im 3. und 4. Lebensjahr (Abb. 2). Im Schulalter werden sie seltener und verschwinden mit der Pubertät fast vollkommen und von selbst.

Bei Berücksichtigung des Entwicklungsmoments lassen sich die Prädilektionsstellen der Nabelkoliken und der Kausalgie ebenfalls miteinander vergleichen. Die Nabelschnur und deren intraabdominelle Fortsetzung dienen dem Feten als Halt und einziges festes Verbindungsglied im Verkehr mit der intrauterinen Umwelt, aus der er sich ernährt. Nach einer Zwischenperiode in der Säuglingszeit übernehmen die Gliedmaßen eine vergleichbare Rolle im Verkehr mit der extrauterinen Umwelt. Daraus versteht sich auch das Gebundensein der kausalgischen Schmerzen bei Nabelkoliken an das Alter, während dies bei der Extremitäten-Kausalgie nicht der Fall ist.

Das Alter der Kinder, auf Grund dessen sie am meisten zu Nabelkoliken neigen, folgt mit einem gewissen Abstand dem Zeitpunkt der Nabelschnurdurchtrennung. Die Latenzzeit vom Abheilen und der Ver-

narbung der Nabelwunde sowie der Involution der intraabdominellen Nabelgefäße bis zum Auftreten der ersten Nabelkoliken hat pathogenetisches Interesse. Auch die Spanne der Zeit, in der Verletzte von der Kausalgie befallen werden können, folgt der vorausgegangenen Verwundung erst nach einem stummen Intervall. Es vergehen ganz gewöhnlich Wochen bis Monate, ehe der kausalgische Schmerz zum ersten Male einsetzt[78]. Bei Fehlen von entsprechenden Reizen kann es auch Jahre dauern. Nabelkoliken und Kausalgien pflegen nach einer oder mehreren Manifestationsperioden, die sich über Wochen und Monate ausdehnen können, zu verschwinden. Beide können aber auch über längere Zeiträume[94], über Jahre, in unregelmäßigen Abständen und an Intensität schwankend wiederkehren (Abb. 3). Nicht nur die *Nabelkoliken*, sondern auch die unbehandelten typischen *kausalgischen Zustandsbilder* [78, 94] *erlöschen mit der Zeit* aus bisher unbekanntem Grunde *von selbst* und ohne Folgen zu hinterlassen.

Die „Altersdisposition" zu Nabelkoliken wird in Anbetracht des peripheren Lokalbefundes und des Gestaltwandels nach der Geburt nur zum Teil verständlich. *Retardierungserscheinungen* seitens der vegetativen Funktionen und die „neuropathische" Konstitution lassen daran denken, daß die durch den peripheren Gewebsausfall notwendig gewordenen *zentralen Schaltungsumstellungen* im Körperschema bei Kindern mit Nabelkoliken nur *verzögert* vor sich gehen können. Bei 4—8jährigen Kindern mit rezidivierenden Bauchschmerzen besteht auch Neigung zu *Regressionen*[58]. Erst wenn die zentrale Umgestaltung und Wiederherstellung zu einem stabilen funktionellen Ganzen geführt haben, wird mit dem Ausbleiben von Nabelkoliken zu rechnen sein.

2. Auslösende Ursachen

Eine zentrale Hyperpathie muß man auch angesichts des *Mißverhältnisses* voraussetzen, daß bei Nabelkoliken nicht minder als bei den Kausalgien *zwischen der enormen Schmerzempfindung* einerseits *und dem sie auslösenden Reiz* andererseits besteht[32]. Dieser ist objektiv bestimmbar und führt bei normalen" Individuen nicht zu solchen Erscheinungen. Deshalb werden die auslösenden Reize als „Ursache" auch oft nicht beachtet.

a) Die *direkten Reize* greifen in loco laesionis an dem schmerzempfindlichen Rezeptionsorgan, an den von ihm zentralwärts ziehenden marklosen Nervenfasern und an den im Zuge der Regeneration nach Verletzung aussprossenden marklosen Nervenendigungen an. Diese sind wegen ihrer erhöhten Membranlabilität mechanisch oder chemisch leicht direkt erregbar; so durch *Druck und Ischämie*[33, 63, 118, 64], *Wärme*[34], *CO_2-Mangel*[33] und *Ca-Mangel*[63, 99], *Alkalose*. Die Existenz von *histamin*empfindlichen Fasern in den sensiblen Hinterwurzeln[43] steht noch nicht zweifelsfrei fest[26].

b) Die *indirekten Reize* greifen peripher oder zentral am vegetativen Nervensystem an und verursachen eine *neurovegetative Störung*. *Durch-*

blutungsstörungen[94] rufen erst sekundär eine Erregung der afferenten vegetativen Nervenfasern am Ort der Gewebsschädigung hervor.

Indirekt können die Reize an allen Körperstellen und Organen, an Sinnesorganen und zentral durch Affekte angreifen. Alle afferenten, sensiblen und sensorischen Erregungen fließen im überregbaren Thalamus zusammen und gehen dort Beziehungen zu dem organischen Korrelat der affektiven Vorgänge ein[32]. Das *Syncytiale* in der Gesamtfunktion des vegetativen Nervensystems und seine Neigung zur *Kollektivreaktion* ermöglichen es den indirekten Reizen, über die Vasomotoren durch Constriction und Dilatation der Gefäße die direkte Ursache lokal entstehen oder auch nur wirksam werden zu lassen.

Die Natur der indirekten Reize bei den Nabelkoliken — insbesondere bei denjenigen „ohne erkennbare Ursache" — *entspricht genau derjenigen bei der Kausalgie.* Darauf haben eigene Beobachtungen hingewiesen. *Berührung, Druck, Trauma* und *Erschütterung* lokal oder allgemein, entzündliche *Erkrankungen in der Umgebung* der vernarbten Wundstelle — bei Nabelkoliken im Bauchraum —, allgemeine *Infekte mit hohem Fieber* und *Infektionskrankheiten, gefäßerweiternde Mittel und Maßnahmen, körperliche und geistige Belastungen, Erhitzung* bei Spiel bzw. Arbeit, *Hitze* im Sommer[94], heiße *Speisen*[113, 68, 9], laute Geräusche, *Lärm* und grelle optische Eindrücke sowie plötzliche und chronische *affektive Erregungen* sind typische auslösende Momente[78, 94, 32, 123, 113, 9, 68].

Bei Kleinkindern scheinen Hitze im Sommer oder Umweltreize eine wichtigere Rolle zu spielen (Abb. 1). Bei Schulkindern und Rezidiven stehen affektive Erregungen und seelische Belastungen, die „normal" konstituierten Kindern nichts ausmachen, als *Wiederauslöser* im Vordergrund. Das Einsetzen und die Verstärkung der Schmerzen auf affektive Erregungen werden für die Kausalgie als beweisend angesehen. Akute oder chronische Erregungen führen bei den außerordentlich affekt- und vegetativ labilen Kindern auch leicht zu Herzjagen, Erröten und Erblassen, Schweißausbrüchen und Zittern sowie zu Motilitätsstörungen im Bereich des Magen-Darm-Traktes.

3. Pathogenese

Die Reiz*antwort* besteht sowohl bei den Nabelkoliken als auch bei der Kausalgie[32, 78, 94] in einem *vegetativen* Schmerz. Er kommt als Summations- und Integrationseffekt eines doppelläufigen Geschehens zustande, das sich zwischen Peripherie und Zentrum abspielt.

a) Als *anatomisches Substrat* sind lokal in der Peripherie und zentral gelegene Angriffspunkte der Reize nachweisbar, die gleichzeitig auch die Ausgangspunkte der Erregung darstellen.

Mit *Gesetzmäßigkeit* geht eine *Gewebsschädigung* an der Stelle voraus, in deren Umgebung nach einer gewissen Latenzzeit die charakteristischen Schmerzen auftreten. Bei Nabelkoliken geschieht dies stets und bei Kausalgien fast immer in Form einer Wunde, die ohne oder mit Entzündung abheilt. *Der anatomische Befund einer Narbe in der Nabelgegend gleicht in seiner Einförmigkeit demjenigen bei der Kausalgie. Auch bei der letzten erlaubt der histologische Befund keine Aussage darüber, ob und welche Schmerzen bei dem betreffenden Individuum bestanden haben*[123]. Von

einer histologischen Untersuchung der Nabelgegend, bei Kindern mit rezidivierenden Nabelkoliken kann man deshalb keine Aufklärung erwarten. Um so mehr wird der *Narbe* selbst, die durch Umklammerung von Gefäßen und Gefäßresten sowie Nerven und regenerierenden nervösen Elementen auf diese *Druck* und *Zug* ausüben kann, eine wichtige Rolle als *Reizmoment* zugeschrieben.

Die Nabelschnurabsetzung bedeutet eine Gefäßverletzung. Es bildet sich eine *Nabelwunde* mit Gewebstrümmern der absterbenden Nabelgefäße. Sie zieht nicht nur rein äußerlich die Nabelumgebung in Mitleidenschaft. Auch an der Innenseite der vorderen Bauchwand und im vorderen Bauchraum werden die Umbilicalgefäße durch eine Art *Entzündungsvorgang*[102] in einigen Wochen vom *Gewebstod* ereilt. Aus den Aa. umbilicales, die als Zweige der A. ilica int. zu beiden Seiten des zur Harnblase erweiterten Urachus spitzwinklig zum Nabel gezogen, werden durch Obliteration die linke und rechte Chorda arteriae umbilicalis. Sie bleiben nur in ihrem Anfangsstück, bis zum Abgang der Aa. vesicales craniales, durchgängig. Dazwischen zieht der Rest des Urachus als derber Strang von unten zum Nabel. Die V. umbilicalis verlief ursprünglich in der vorderen Bauchwand und mündete zuletzt in die V. portae ein, die auch das Blut aus dem Darmkanal zur Leber führt. Aus ihr bildet sich der derbe Strang der Chorda venae umbilicalis, der sich von oben an den Nabel begibt und mit der *vernarbten Nabelplatte*[18] verschmilzt. Zentralwärts können ein unelastischer Restkanal und Parumbilical- oder Schaltvenen erhalten bleiben (vgl. [91]). *Die Nabelpapille selbst und die Nabelenden* der an der Innenseite der vorderen Bauchwand von oben und unten auf sie zulaufenden *4 Stränge stellen zusammen* ein *Narbengewebe dar, dem nur eine geringe Elastizität zukommt*[18]. Das innen an die Fascia transversa abdominis sich anschließende Peritoneum ist außer mit der Linea alba ganz besonders mit der Fascia umbilicalis und der Umgebung des Nabels *fest verwachsen*. Die äußere Haut ist vom Rande her in die Nabelgrube hineingewachsen und mit der Papilla umbilicalis als dem narbigen Rest des Ansatzes der Nabelschnur am Boden des Nabels verschmolzen[18].

Ebenso gehen lokal dem Auftreten der Kausalgie verschiedene Gewebsschädigungen voraus: *Weichteilwunde* ohne makroskopisch sichtbare Läsionen, geringfügiges *Trauma* bis schwere *Quetschung* mit Gewebszertrümmerungen, *Gefäßverletzung*, Muskelblutung, entzündliche Erkrankung mit erheblicher Bindegewebswucherung, *Nervenkontusion* oder unvollständige Nervendurchtrennung und *Amputation*[78, 32, 94]. Außer der Narbe bilden endoneurale *Verwachsungen*, unvollständige *Leitungsunterbrechungen*[123], angelagerte *Fremdkörper* und relativ selten Neurome[98] weitere Umstände, deren Beseitigung ein Aufhören der Schmerzanfälle mit sich bringt.

Dei Vergegenwärtigung der anatomischen Befunde an der vorderen Bauchwand nach Involution der Nabelgefäße ist deshalb so wichtig,

weil die für den vegetativen Schmerz typischerweise etwas *ungenaue Abgrenzung des schmerzenden Hautareals* noch am ehesten *dem Ausbreitungsgebiet der dazugehörigen Vasomotoren entspricht*[32]. *Die* Hyperalgesie ist im geschädigten Gebiet an die Orte der Blutgefäße, besonders der Arterien, gebunden[39]. Aus diesen Verhältnissen heraus wäre es erklärbar, weshalb außer der Nabelgegend auch Ober- und Unterbauch von den Schmerzanfällen heimgesucht werden können.

Störungen von Sensibilität, Vasomotorik, Schweißsekretion, Pilomotorik und Trophik im Nabelgebiet beweisen, daß vegetative Fasern beim Untergang der Nabelgefäße massenhaft eine primäre traumatische *Degeneration* durchgemacht haben müssen. Gerade in der Nabelumgebung und im abdominalen Teil der Nabelgefäße können sie in Anbetracht der Wichtigkeit dieses Körperteils im Fetalleben vermehrt vorhanden gewesen sein. Nach Monaten einsetzende *Regeneration* und *Restitution* haben eine nur ungenügende Versorgung des Nabelareals mit vegetativen Fasern zur Folge. Die Zeitdauer der Restitution ist von der ausgebildeten Narbe, dem Ausmaß der Degeneration des zentralen Nervenabschnittes und von dem trophischen Zustand der Muskulatur abhängig. Die Wachstumsenergie der von der Wachstumsstelle aussprossenden Nervenfasern scheint mit zunehmender Entfernung von den trophischen Rückenmarksnerven abzunehmen[30].

Während der Nabelstrang nervenfrei ist, spielen Reflexvorgänge beim Verschluß der im Neugeborenen verlaufenden Strecke der Umbilicalgefäße sicher eine Rolle[4]. Zusammen mit den Gefäßen, deren Adventitia sehr schmerzempfindlich ist[91], gehen auch die darin festgestellten sensiblen Nervenendorgane[18] zugrunde. Das gilt auch für die freien Nervenendigungen in der Haut und für sensible Receptoren an der Oberfläche und in der Tiefe der Umgebung. Davon können auch die Fasern nicht unberührt geblieben sein, die die Gefäßsensibilität mit den großen Nervenstämmen — von denen die Gefäße abschnittsweise versorgt werden —, die Hautsensibilität mit den spinalen Hautnerven und die Tiefensensibilität mit den Muskelnerven[109] zentralwärts leiten. Eine Afferenz rein den Gefäßen entlang bis zum Grenzstrang und durch die Rami communicantes albi ins Rückenmark wird auch als erwiesen angesehen[30]. Auf früheren[40, 41] und neueren [122] Untersuchungsergebnissen fußend wird angenommen, daß die rasch leitenden, markreichen epikritischen sensiblen Fasersysteme durch mechanische Schädigung rasch zugrunde gehen[16]. Dadurch erfahren die langsam leitenden marklosen C-Fasern der Schmerzbahnen eine Enthemmung[59]. Im Laufe der Regeneration kommt es auch zu einem freien Auswachsen der neugebildeten sensiblen Fasern[37]. Vollkommen normal wird der periphere Stumpf allerdings weder anatomisch[100], noch elektromyographisch[49].

Der nach der Nabelschnurdurchtrennung einsetzende Gewebszerfall trifft auch vasomotorische, schweißsekretorische und pilomotorische Fasern. Denn alle Gefäße, Organe und Körperzellen werden gleichmäßig von einem feinsten nervösen Reticulum durchwoben und der Streuung durch vegetative efferente Fasern unterworfen[10, 104, 105]. Die vegetativen Fasern verlaufen größtenteils mit den peripheren Nerven. Ein Teil von ihnen geht auch periarteriell. Im Gegensatz zu den Vasomotoren meiden

die Schweißfasern die periarteriellen Bahnen[73]; sie ziehen durch die vordere Wurzel in den Sympathicus und von da in den peripheren sensiblen Nervenstämmen bis zur Haut. Die Pilomotorenfasern gehen mit dem Sympathicus in die peripheren Hautnerven. Bei tierexperimentellen Durchtrennungsversuchen wurden am sympathischen Nervensystem degenerative und regenerative Erscheinungen nachgewiesen[15, 66, 67]; an der zur abgetrennten Nervenfaserstrecke gehörigen Ganglienzelle auch eine retrograde Reaktion[66, 67]. Selbst *Neurombildungen* sind an peripheren vegetativen Nervenfasern beobachtet worden[27].

Im Zusammenhang mit der pathogenetisch vorausgesetzten zentralen Hyperpathie erweist sich die zentrale Repräsentation des Abdomens von großer Bedeutung. Störungen seiner Organe und Funktionen *begleiten die Nabelkoliken*. Sie ließ sich durch an bestimmten Gehirnarealen gesetzte Erregung nachweisen; beim Tier durch elektrische Reizung und beim Menschen durch Lsäionen, die nach der Autopsie mit dem klinischen Bild in Beziehung gebracht worden sind[45, 46, 115, 116, 88, 89]. Ebenso lassen sich vasomotorische und sekretorische Störungen, die so häufig mit den Nabelkoliken einhergehen, auf eine Erregung von bestimmten Hirnzentren zurückführen.

Der Nachweis einer zentralen Repräsentation des Abdomens und speziell des Magen-Darm-Traktes wurde durch die Reizung von verschiedenen Stellen im *Diencephalon* und/oder in der *Prä- und Postmotorarea der Hirnrinde* erbracht[45, 46, 115, 116, 88]. Erregung eines bestimmten Areals des Hypothalamus hat eine verstärkte Peristaltik des Verdauungstraktes zur Folge[116]. Von bestimmten Gebieten der Reilschen Insel aus konnten eine gesteigerte Darmmotilität mit Übelkeit und Erbrechen, Magenschmerzen, sowie *Sensationen* im Abdomen, im *Epigastrium* und nicht zuletzt in der *Nabelgegend* ausgelöst werden[89]. Reizung von bestimmten Zellgruppen des vegetativen Nervensystems im Diencephalon, im zentralen Gebiet des Hirnstammes sowie in der Umgebung und Wandung des 3. und 4. Ventrikels erzeugen Störungen von Stoffwechsel, Wasser- und Wärmehaushalt, vasomotorischen und sekretorischen Funktionen.

b) Das *pathophysiologische Korrelat* des lokalen anatomischen Substrats, der Schmerz, wird bei der Kausalgie als *attackenweise* und *paroxysmal*[78] oder *anfallsartig*[94] auftretend geschildert. *Bei längerem Anhalten wechselt* und schwankt seine *Intensität*. Dies entspricht den Beobachtungen bei Nabelkoliken. Bei der Kausalgie wird der schwer definierbare Schmerz als *brennend* empfunden. Bei älteren Kindern mit Nabelkoliken hört man diese Qualitätsbezeichnung gelegentlich auch.

Eine Erklärung der *lokalen* Schmerzentstehung ist möglich. Durch die erwähnten direkten mechanischen und chemischen Reize[33, 63, 118, 64, 24, 33, 63, 99, 43] kann es besonders leicht an den in Regeneration befindlichen und aussprossenden marklosen Nervenfasern[53, 11, 17, 50] infolge Schädigung der sehr labilen Membran zu einer *rhythmischen Depolarisierung*[1] kommen. Wie bei dem als Synapsemodell dienenden Nervenblock[76, 23, 77]

treten auch im Gefolge einer Nervenverletzung *hochfrequente rhythmische Entladungen* auf, *die von einer Faser auf die andere überspringen können*[44, 121]. Es entsteht eine *künstliche Synapse* oder *Ephapse*, wie die Erregungsübertragung zwischen 2 Nervenfasern unter abnormen Umständen als pathologisches Phänomen genannt wird. Sie ist vor allem bei marklosen Fasern untersucht[3, 56] und auch zur *Erklärung der Kausalgie* bereits herangezogen worden[35, 57].

Durch verschiedene Reize angeregte Impulse strömen im Sympathicus der gemischten Nerven in die Peripherie und springen an der Stelle der Fehlschaltung auf die marklosen, dünnen C-Fasern des Schmerzsystems über. Diese neigen unter unphysiologischen Umständen eher zu rhythmischen Entladungen[11, 17, 50] als markhaltige[63, 99]. An der *Druck*stelle entstehen *künstliche Synapsen* zwischen den markreichen Fasern der Druckreceptoren und propriozeptiven Sensibilität und den merkarmen Fasern der Schmerzsensibilität. Die großen Aktionspotentiale der dicken Fasern werden auf die markarmen dünnen übertragen[121]. Die Impulsumschaltung erfolgt nach weiteren Vorstellungen von efferenten sympathischen auf sensible animale Fasern[35]; oder in loco laesionis von den efferenten vasomotorischen, sekretorischen und pilomotorischen sympathischen und afferente dünne animale Fasern[57]. Nach weit fortgeschrittener Depolarisierung wird die Membran schließlich unerregbar[1].

Die lokale *periläsionelle Hyperpathie*, wie sie in der *Restitutionsphase* zu sehen ist, bildet die Voraussetzung für die Entstehung der Kausalgie[14, 106]. In sie pflegen die kausalgischen Zustandsbilder auch wieder zurückzusinken. Ähnlich ist auch bei Kindern eine *periumbilicale Hyperpathie* zu beobachten. Die abortiven Erscheinungsbilder, die sowohl bei Kausalgien als auch bei Nabelkoliken die echten zahlenmäßig weit übertreffen, sind in ihrer Entwicklung meist auf der Hyperpathiestufe stehen geblieben. Unter beiden gibt es jedoch auch Fälle mit typischen Schmerzen ohne lokale *Hyperaesthesie* und umgekehrt; die Vergesellschaftung mit einer periläsionellen bzw. periumbilicalen vasomotorischen oder schweißsekretorischen Hyperpathie kann auch vorübergehend oder überhaupt fehlen. Die verschiedenen Komponenten klingen auch in typischen Fällen verschiedenzeitlich ab und werden deshalb oft nicht erfaßt.

Vegetativ schlecht versorgtes Gebiet, wie es der Nabel darstellt, neigt zu heftigen Reaktionen auf äußere Einwirkungen und pharmazeutische Stoffe. Bei der Wiederherstellung der Sensibilität nach einer Gewebsschädigung kommt zuerst die Tiefenhyperpathie zum Vorschein. Der beim *Druck* auf die tiefen Gewebsanteile entstehende Schmerz ist schlecht lokalisierbar, irradiiert und dauert lange nach[117, 118]. Die epikritische Sensibilität, die Wahrnehmung feiner Berührungen, diskreter Reize und die Lokalisation auf der Hautoberfläche restituiert sich erst recht spät[94]. Sympathicusloses Gebiet ist schon klinisch empfindlicher als normal[6]. Es zeigt eine erniedrigte sensible Chronaxie[2]. Hyperalgesie kommt in der Intermediärzone nur inkonstant und meist fleckenweise vor[114]. *Hyperaesthesien* und *Paraesthesien* finden sich sowohl bei Kausalgien als auch

bei Nabelkoliken. Sensationen wie Kribbeln, Prickeln, Ameisenlaufen, Bohren und Stechen[78, 94] werden von Kindern gewöhnlich nicht definiert. Die Hyperalgesie scheint auf der Reduktion von cutanen Nervenendigungen zu beruhen, die das Reizmuster stört, das in das Gehirn gelangt[118].

Ernährungs- und Durchblutungsstörungen führen bereits nach der ursprünglichen Ansicht[94] im lädierten und nervös ungenügend versorgten Areal zu Veränderungen, die die Schmerzfasern reizen. Auch die Hyperalgesie ist an die Orte der Blutgefäße gebunden, vornehmlich der Arterien[39]. Man dachte an eine Reizung periarterieller Sympathicusbahnen[30]. an einen spastischen Zustand im Bereich der Capillaren mit Erweiterung der Arteriolen[108], eine Kontraktion der Arteriolen[112]. Im Gegensatz zur mangelhaften Anpassungsfähigkeit im lädierten Bereich, in dem bald nach der Verletzung die Vasoconstrictoren die Oberhand bekommen[30], steht auf Grund der abnormen Vasolabilität und Hyperreagibilität periumbilical die Möglichkeit einer enormen Vasodilatation. In einem eigenen Falle kam es unter Auftreten von Nabelkoliken während der Untersuchung zu einem *irritativen Reflexerythem*[83] — das nur dort entstehen kann, wo die sensiblen Hautnerven nicht degeneriert sind — an Bauch und Stamm. Während seines 2½stündigen Bestehens blieben nur der *Nabel und* seine engste *Umgebung blaß:* Mit dem Abblassen des Erythems gingen auch die Nabelkoliken zurück. Nun handelt es sich bei dem irritativen Reflexerythem um eine reflektorische Capillardilatation infolge des Axonreflexes und des Freiwerdens von *Histamin*, das gefäßerweiternd wirkt[71, 83]. Dazu paßt die heute allgemein akzeptierte Meinung, daß die örtliche Gewebsumstimmung in der Peripherie bei der Kausalgie auf das Freiwerden von Histamin oder von histaminähnlichen Stoffen zurückgeführt wird[94]. Auch in der Vasodilatatorenzone einer Verletzung kommt es wahrscheinlich durch dabei freiwerdende Stoffe, zu einer Erniedrigung der Schmerzschwelle[72]. Möglicherweise haben andere Stoffe, die zu einer Vasodilatation führen, denselben Effekt[8]. Jedenfalls konnte man durch Histamininjektionen abgeklungene Kausalgien wieder in voll ausgebildete zurückführen und abortive Erscheinungsformen entsprechend verstärken[106]. Nabelkoliken ließen sich mit Hilfe von *Prostigmin*, zum Teil mehrmals und zu verschiedenen Zeiten bei demselben Kind, auslösen[84]. Da es auch histaminergische sensible Nervenfasern zu geben scheint[43] ist eine Entscheidung darüber noch nicht möglich, ob das Histamin direkt oder über eine Gefäßdilatation wirksam wird. Der bisherige Erfahrungskreis ließe sich durch die Vorstellung ergänzen, daß Histamin oder ähnliche Stoffe als Anreger zu Ephapsen oder Überträger von Impulsen fungieren. Hier scheinen sich die Nabelkoliken auch mit dem Krankheitskreis der Migräne und vasomotorischen Kopfschmerzen[119, 111, 47] zu berühren, die durch Histamin[54]

und andere gefäßerweiternde Pharmaka und Maßnahmen[7] provoziert werden können.

Bei der Restitution kommt im lädierten Bereich die Schweißsekretion mit der Sensibilität wieder. Gewöhnlich stellt sich im Ausbreitungsareal der periläsionellen Hyperpathie auch eine mehr oder minder ausgesprochene *Hyperhydrosis* ein[36]. Die bei Kindern mit Nabelkoliken gelegentlich beobachtete vermehrte Schweißsekretion *periumbilical* ist damit ebenfalls erklärlich.

Bei einer stärkeren Schädigung von peripheren Nerven kommt es zu einem Ausfall des Pilomotorenreflexes im dazugehörigen Hautareal. Im Hautgebiet um den Nabel ist der Pilomotorenreflex nicht auslösbar[107].

Im Gefolge einer lokalen Schädigung von vegetativen Nerven treten *trophische* Störungen auf, die am Nabel anfangs die Form eines Ulcus annehmen können. Später zeigen sie sich in einem dystrophischen und verdünnten oder aufgequollenen, ödematösen und harten Unterhautfettgewebe in der Umgebung; weiter in der dünnen und glatten, weichen und zarten, unelastischen und glänzenden, mit tiefen Furchen und Runzeln durchzogenen Haut in der Mitte des Nabels.

Von den lokalen Erscheinungen her ist auch die Beteiligung des Magen-Darm-Traktes und anderer Abdominalorgane in Form von tage- und wochenlangen spastischen Zuständen bei den Nabelkoliken erklärbar. Die Kausalgie ist nicht selten mit Koliken abdominaler Organe verbunden, deren afferente Nervenfasern in die gleichen hinteren Rückenmarkswurzeln einstrahlen wie die Nervenfasern des schmerzenden Hautareals[32]. Einerseits erscheint dadurch eine Einflußnahme auf die Tätigkeit der inneren Organe möglich. Andererseits wird die Bedeutung der Abdominalorgane als Angriffsfläche für die Sekundärreize bei dieser Betrachtungsweise verständlich.

Der *Nabelgegend* entsprechen segmentreflektorisch rechts das Jejunum, links das Ileum (symp. Th 6—9, parasymp. C 3—5); dem *Oberbauch* rechts Leber und Gallenblase (symp. Th 8—11, parasymp. C 3—5), links Magen (symp. Th 6—9, parasymp. C 3—5); *Unterbauch* rechts Coecum bis Colon transversum (symp. Th 10—L 1, parasymp. C 3—5), beiderseits Blase (symp. Th 11—L 3, parasymp. S2—5).

Im allgemeinen wird angenommen, daß die Schmerzleitung via Hinterwurzel-Hinterborn-Vorderseitenstrangsystem zentralwärts zum übererregbaren Thalamus erfolgt. Die Schmerzen können aber auch über Gefäßnerven und Grenzstränge zunächst in das oberste Halsmark einstrahlen und von dort über kurze Neurone der Substantia reticularis in den Thalamus opticus gelangen[32]. Vom *Thalamusschmerz* unterschied sich die Kausalgie bisher noch am meisten dadurch, daß sie sich auf die 4 Extremitäten beschränkte. Durch die Erklärung der Nabelkoliken als Kausalgie-Schmerzen würden diese den Stamm ebenfalls in ihre Topik einbeziehen. Es handelt sich jedoch nur um einen besonderen Teil des-

selben, den Rest des zugrunde gegangenen Bindegliedes des Feten an seine intrauterine Umwelt.

Im *Körperschema* — der *zentralen Repräsentanz des Körpers* — werden nicht nur bestehende Körperteile, wie das *Abdomen*, morphologisch und funktionell vertreten. Auch ein abgetrennter Körperteil kann noch jahrelang nach dessen Verschwinden als vorhanden erlebt werden. Die dem abgesetzten Glied in der Peripherie entsprechende Zellgruppe im Gehirn überdauert dessen Verlust und bringt es, wenn sie erregt wird, auch weiterhin zur Darstellung. Tritt die Kausalgie an einem Amputationsstumpf auf, so verlegt der Betroffene die Schmerzen in das Phantomglied.

Ein im Laufe der Entwicklung verloren gegangener Teil des Körpers und speziell des Abdomens ist die *abgesetzte Nabelschnur*, deren Hülle in den früheren Entwicklungsstadien des Menschen auch noch Darmschlingen und andere Gebilde enthält; zuletzt nur noch die den Abdominalgefäßen entspringenden und in sie einmündenden Nabelgefäße. Wenigstens für den nervös versorgten, in der vorderen Bauchwand und intraabdominell verlaufenden Anteil der Nabelgefäße darf man annehmen, daß er in dem bei der Geburt herrschenden zentralen Körperschema morphologisch und funktionell vertreten ist. Seine zentrale Repräsentanz, die den Nabelschnurabfall und den ihm folgenden Gewebstod der intraabdominellen Nabelgefäße überdauert, kann bei starken zentralen Erregungen noch jahrelang eine auf den Nabel gerichtete und nicht ohne Bezug auf dessen Entwicklungsgeschichte erklärbare Funktion ausüben. Die Zentralstelle kann Impulse aus der Peripherie empfangen und solche dorthin senden, bis durch die verzögert ablaufenden Schaltungsumstellungen ihre Stillegung erfolgt ist. Dabei dürften auch anamnestisch festgehaltene, summierte und durch die Erregung aktivierte Reizresiduen im Thalamus eine Rolle spielen. So ist die Entstehung der rezidivierenden Nabelkoliken zentral bis zu einer — besonders bei Kindern — schwer absteckbaren Grenze zu verfolgen, an der die Kausalgien in die ihnen verwandten[78] *Phantomschmerzen* übergehen.

4. Therapie

Ausklammerung des Kindes aus der reizspendenden Umgebung, *Trennung* von Eltern, Kindergarten und Schule durch Verbringung in die Klinik, sowie *Ausschaltung* der Grundkrankheit erfüllen gewöhnlich die Voraussetzung für den Fortfall der indirekt auslösenden Reize und den Rückgang der Symptome. Völlige *Ruhigstellung* wird nicht nur bei der Kausalgie, sondern auch bei den Nabelkoliken angestrebt. Sie kann durch zentral wirksame sedative und durch spasmolytische Mittel intensiviert werden, wie es bei den eigenen Fällen geschah. Der Empfehlung von sympathicolytisch wirkenden Mitteln liegt die Annahme von sympathicoton-neurozirkulatorisch entstandenen Nabelkoliken zugrunde. Nach-

dem die Nabelkoliken experimentell ausgelöst worden sind[84], ist auch damit zu rechnen, daß sie durch ein entsprechendes Gegenmittel verhindert werden können.

Auf Grund der eigenen Beobachtungen und der im Zusammenhang vorgelegten Befunde muß die allgemeine Annahme angezweifelt werden, daß die Erfolge von verschiedenen empirisch festgelegten *Lokalmaßnahmen* auf Suggestion beruhen. *Feuchtkühle Umschläge*, die den Kindern ihre heftigen Nabelschmerzen lindern, bilden einen festen Bestandteil der lokalen Kausalgietherapie[25, 78, 32, 94]. Ihre Wirkung erklärt sich aus der Gefäßzusammensetzung im Gebiet mit Vasodilatation als Reaktion auf die Abkühlung. Kausalgiekranke suchen nicht nur das *Kühle*, sondern auch die *Feuchtigkeit*[94]. Sie können eine richtige Hygromanie entwickeln[25]. Bei den Nabelkoliken bilden das lokale Auftragen von Farbflüssigkeit und bespritzen mit flüssigen „Medikamenten" entsprechende Maßnahmen, die aber als suggestiv aufgefaßt werden. Durch das *Einsalben* verspüren manche Kinder mit Nabelkoliken und auch Kausalgiekranke mit trockenen Lokalverhältnissen eine Schmerzerleichterung. Gerühmt wird nach empirischen Beobachtungen auch der *Heftpflasterverband*, mit dem man das schmerzende Hautareal bei Nabelkoliken versieht. Vom Standpunkt der Kausalgiegenese muß ihm der Zweck zugeschrieben werden, dem Nabel und seiner Umgebung als feuchte Kammer und gleichzeitig als Schutz vor weiteren Berührungsreizen zu dienen. Einen solchen erfüllt der *Gummihandschuh*[94] beim Kausalkranken.

Allgemeine und lokale Maßnahmen können nur helfen, bis die Nabelkoliken in der Präpubertätszeit, nachdem sie seltener und schwächer geworden sind, von selbst ausklingen. In diesem Alter ist in verspäteten Fällen endgültig damit zu rechnen, daß sich die zentrale Schaltung auf den lokalen Gewebsausfall in der vorderen Bauchwand umgestellt und der peripher längst vollzogene Gestalts- und Funktionswandel sich auch im zentralen Körperschema durchgesetzt hat.

Zusammenfassung

Die rezidivierenden Nabelkoliken im Kindesalter und die bei Erwachsenen nach Verletzungen manchmal auftretenden Kausalgien sind *klinisch* wohl abgegrenzte Zustandsbilder.

Nach Moro und anderen Autoren liegt den rezidivierenden Nabelkoliken bei Kindern eine *funktionelle* oder *neurogene* Störung zugrunde. Wesen und Art derselben sind bis heute ungeklärt geblieben.

Auf Grund von eigenen *klinischen* Beobachtungen und von verschiedenen Forschungsergebnissen wird die Auffassung vertreten und belegt, daß es sich bei den *rezidivierenden Nabelkoliken* im Kindesalter um *Kausalgieschmerzen* handelt.

1. Die ätiologischen und pathogenetischen *Voraussetzungen* sind dieselben: neurolabile Veranlagung, Übererregbarkeit der vegetativen Zentren, konstitutionelle Disposition mit zentraler Schmerzhyperpathie, Retardierungen und Regressionen. Eine Altersdisposition im üblichen Sinne besteht nicht. Das gehäufte erstmalige Auftreten der rezidivierenden Nabelkoliken im Klein- und Spielkindesalter wird durch die Zeit bestimmt, die seit der Absetzung der Nabelschnur und dem Untergang der *intraabdominellen Umbilicalgefäße* vergangen ist. Ihr Wegbleiben mit dem Schulalter entspricht dem Erlöschen der ebenso entstandenen Kausalgien, die spätestens nach einigen Jahren aus unbekannten Gründen wieder spurlos verschwinden.

2. Die *auslösenden Reize* sind die gleichen, ob sie nun direkt lokal, indirekt peripher oder zentral angreifen. Das Syncytiale des vegetativen Nervensystems und seine Neigung zur Kollektivreaktion aktivieren stets auch lokale Reize mit.

3. Das lokale *anatomische Substrat* und sein pathophysiologisches Korrelat stimmen überein. Die *Narbe* spielt sowohl in der Entstehung der Kausalgien als auch der rezidivierenden Nabelkoliken eine wichtige Rolle. Die Nabelpapille selbst und die Nabelenden der an der Innenseite der vorderen Bauchwand von oben und unten auf sie zulaufenden 4 Stränge bilden ein *Narbengewebe*. Es stellt den Rest der in den ersten Wochen nach der Geburt abgestorbenen *intraabdominellen Umbilicalgefäße* dar und ist wenig elastisch. Die Hyperalgesie ist an die Orte der geschädigten Blutgefäße, insbesondere der Arterien, gebunden. In der *Restitutionsphase* entwickelt sich eine *periläsionelle*, beim Klein- und Spielkind oft zu beobachtende *periumbilicale Hyperpathie*. Von solchem Hintergrund heben sich die Kausalgien ebenso wie die rezidivierenden Nabelkoliken ab und sinken auch in ihn wieder zurück.

Zentral ist die Entstehung der rezidivierenden Nabelkoliken bis zu einer schwer absteckbaren Grenze zu verfolgen, an der die Kausalgien in die ihnen verwandten *Phantom*schmerzen übergehen. Die intraabdominellen Umbilicalgefäße und die vordere Bauchwand sind in dem bei der Geburt herrschenden *zentralen Körperschema* morphologisch und funktionell vertreten. Ihre zentrale Repräsentanz, die den Nabelschnurabfall und den ihm folgenden Gewebstod der intraabdominellen Umbilicalgefäße überdauert, kann bei starken zentralen Erregungen noch jahrelang eine auf den Nabel gerichtete und nur in Bezug auf dessen *Entwicklungsgeschichte* erklärbare Funktion ausüben.

4. Der Erfolg der gleichen *therapeutischen Maßnahmen* — angefangen vom Milieuwechsel bis zu verschiedenen lokalen Eingriffen — ist der gleiche, ob es sich nun um Kausalgien oder um rezidivierende Nabelkoliken handelt.

Damit wird, von der *Klinik* ausgehend, die Erforschung der rezidivierenden Nabelkoliken im Kindesalter auf eine neue Basis zu stellen versucht.

Literatur

[1] Adrian, E. D.: Proc. roy. Soc. **106**, 596 (1930).

[2] Altenburger, H.: Elektrodiagnostik (einschließl. Chronaxie und Aktionsströme). In Handbuch d. Neurol. Bd. 3. Berlin: Springer 1937.

[3] Arvanitaki, A.: J. Neurophysiol. **5**, 89 (1942).

[4] Barron, D. H.: Anat. Rec. **82**, 398 (1942).

[5] Barron, D. H.: Textbook of Physiology by J. F. Fulton. Philadelphia-London: Saunders Co. 1949.

[5a] Baty, J. M.: J. Gastroenterol. **30**, 123 (1958).

[6] Bing, R.: Lehrbuch d. Nervenkrankheiten. Basel: Schwabe 1952.

[7] Bing, R.: Schweiz. med. Wschr. **85**, 1181 (1955).

[8] Bilisoly, F. N., H. Goodell und H. G. Wolff: Arch. intern. Med. **94**, 759 (1954).

[9] Blanchet: Les causalgies posttraumatques. Lyon: Le François 1930.

[10] Boeke, J.: Acta neuroveg. (Wien) **2**, 32 (1951).

[11] Brink, F., D. W. Bronk and M. G. Larrabee: Ann. N. Y. Acad. Sci. **47**, 457 (1946).

[12] Buchanan, J. A.: Boston med. surg. J. **192**, 667 (1925).

[13] Burn, J. H.: Physiol. Rev. **18**, 137 (1938).

[14] Büdingen, F., u. H. Kolmer: Nervenarzt **16**, 67 (1943).

[15] Castro, F. de: Trav. Labor. Rech. biol. Univ. Madr. **31**, 271 (1937).

[16] Clark, A. J., J. H. Hughes and H. S. Gasser: J. Physiol. (Lond.) **114**, 69 (1936).

[17] Cole, K. S.: J. gen. Physiol. **25**, 29 (1941).

[18] Corning, H. K.: Lehrbuch der topograph. Anatomie, 16 u. 17. Aufl. München: Bergmann 1931.

[19] Curschmann, H.: Münch. med. Wschr. **1922**, 1747.

[20] Czerny, A., u. A. Keller: Des Kindes Ernährung, Bd. II. Wien: Deuticke 1928.

[20] Duckert, W., u. H. Stein: Mschr. Kinderheilk. **106**, 371 (1958).

[21a] Duensing, F., u. W. Warnecke: Dtsch. Z. Nervenheilk. **159**, 97 (1948).

[22] Ecklin, F., F. M. Owens and W. L. Wells: Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) **62**, 183 (1949).

[23] Erlanger, J.: J. Neurophysiol. **2**, 370 (1939).

[24] Euler, C. von: Acta physiol. scand. **14**, Suppl. 45 (1947).

[25] Ewald, G.: Neurologie und Psychiatrie. München-Berlin: Urban & Schwarzenberg 1954.

[26] Feldberg, W.: Arch. int. Physiol. **59**, 544 (1951).

[27] Feyrter, F.: Acta neuroveg. (Wien) **3** (1952).

[28] Finkelstein, H.: Z. ärztl. Fortbildg. **1921**, 486.

[29] Foerster, O.: Leitungsbahnen des Schmerzgefühls. Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1927.

[30] Foerster, O.: Die Schußverletzungen der peripheren Nerven. In: Handbuch f. Neurologie, Erg.-Bd. 2, Berlin: Springer 1928/29.

[31] Foerster, O.: Münch. med. Wschr. **1933**, 83.

[32] Gagel, O.: Erkrankungen des vegetativen Systems. In: Handbuch der Inn. Medizin, Bd. V, Tl. 2. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1953.
[33] Gernandt, B., and Y. Zotterman: Acta physiol. scand. **11**, 248 (1946).
[34] Giertmühlen, F.: An. pediat. (Basel) **176**, 326 (1951).
[35] Granit, R., L. Leksell and C. R. Skoglund: Brain **67**, 403 (1951).
[36] Guttmann, L.: Z. Neurol. **135**, 1 (1931).
[37] Guttmann, E., and L. Guttmann: J. Neurol. **60**, 340 (1948).
[38] Harnack, G. A. v.: Das Wesen und die soziale Bedingtheit frühkindlicher Verhaltensstörungen. Basel: Karger 1953.
[39] Harpman, J. A.: Brain **71**, 34 (1948).
[40] Head, H., and W. H. R. Rivers: Brain **31**, 324 (1908).
[41] Head, H., and J. Sherren: Brain **28**, 116 (1905).
[42] Hecker, R.: Mschr. Psychiat. **94**, 173 (1936).
[43] Hellauer, H. F., u. K. Umrath: Pflügers Arch. ges. Physiol. **249**, 619 (1948).
[44] Hering, H. E.: S.-B. Acad. Wiss. Wien **89**, 237 (1882).
[45] Hess, W. R.: Die funktionelle Organisation d. vegetativen Nervensystems. Basel: Schwabe 1948.
[46] Hess, W. R.: Das Zwischenhirn. Basel: Schwabe 1954.
[47] Heyck, H.: Neue Beiträge zur Klinik und Pathogenese der Migräne. Stuttgart: Thieme 1956.
[48] Hirsch, E. F., and J. F. Orme: Arch. Path. (Chicago) **44**, 325 (1947).
[49] Hodes, R., M. G. Larrabee and W. German: Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) **60**, 340 (1948).
[50] Hodgkin, A. L.: J. Physiol. (Lond.) **107**, 165 (1948).
[51] Hoefer, P. F. A., S. M. Cohen and D. M. Greeley: J. Amer. med. Ass. **147**, 1 (1951).
[52] Hoff, F.: Klinische Probleme der vegetativen Regulation und der Neuralpathologie, Stuttgart: Thieme 1952.
[53] Hoffmann, P.: Med. Klin. **1915**, 359
[54] Horton, B. T.: Lancet **72**, 92 (1952).
[55] Hüsselrath, G.: Kinderärztl. Prax. **8**, 49 (1937).
[56] Jasper, H. H., and A. M. Monnier: J. cell. comp. Physiol. **11**, 259 (1938).
[57] Jewell, A. H.: Quart. Bull. **23**, 458 (1948).
[58] Kaufmann: Ann. paediat. (Basel) **179**, 136 (1952).
[59] Kendall, D.: Brain **62**, 253 (1939).
[60] Kleinschmidt, H.: In: Pfaundler-Schlossmann „Handb. Kinderh." 1923.
[61] Kleinschmidt, H.: Kinderärztl. Prax. **7**, 489 (1936).
[62] Kleist, K., u. J. Gonzalo: Mschr. Psychiat. **99**, 87 (1938).
[63] Kugelberg, E.: Acta physiol. scand. **8**, Suppl. 24, 1 (1944).
[64] Kugelberg, E.: Brain **69**, 310 (1946).
[65] Lassrich, M. A.: Z. Kinderheilk. **74**, 77 50 (1954).
[66] Lawrentjew, B. J.: Z. mikr.-anat. Forsch. **2**, 201 (1925).
[67] Lawrentjew, B. J.: Z. mikr-anat. Forsch. **16**, 383 (1929).
[68] Lehmann, W.: Chirurgie der peripheren Verletzungen. Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1921.
[69] Lenz, W.: Mschr. Kinderheilk. **103**, 156 (1955).
[70] Leriche, R.: Progr. méd. (Paris) **75**, 115 (1947).
[71] Lewis, Th.: Das Verhalten der menschl. Gefäße gegen Reize. Berlin: Karger 1930.

[72] Lipkin, M., and J. D. Hardy: Science **114**, 49 (1951).
[73] List, C. F., and M. M. Peet: Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) **39**, 1228 (1938).
[74] Livingston, S.: J. Pediat. **38**, 687 (1951).
[75] Livingston, W. K.: Ann. N. Y. Acad. Sci. **50**, 247 (1948).
[76] Lorente de no, R.: J. Neurophysiol. **2**, 402 (1939).
[77] Lorente de no, R.: A study of nerve physiology, Fol. 1 and 2, New York: Rockefeller Inst. 1947.
[78] Lüthy, F.: Periphere Nerven. In Handb. d. Inn. Med., Bd. 5, Neurologie, Teil 1. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1953.
[79] Metis, F.: Mschr. Kinderheilk. **27**, 236 (1923).
[79a] Mitchell, S. W.: Injuries of nerves and their consequences. Philadelphia: Lippincott 1872.
[80] Moore, M. T.: Schweiz. med. Wschr. **80**, 1352 (1950).
[81] Moro, E.: Münch. med. Wschr. **1913**, 2827.
[82] Mühsam, R.: Z. ärztl. Fortbild. **1921**, 489.
[83] Müller, L. R.: Lebensnerven und Lebenstriebe. Berlin: Springer 1931.
[84] Nitsch, K.: Med. Klin. **43**, 414 (1948).
[85] Nitsch, K.: Mschr. Kinderheilk. **103**, 147 (1955).
[86] Peiper, A.: Dtsch. med. Wschr. **1946**, 106.
[87] Peiper, A., u. E. Hofmann: Mschr. Kinderheilk. **75**, 306 (1938).
[88] Penfield, W., and H. Jasper: Epilepsy and the functional Anatomy of the Human Brain. Boston: Little, Brown & Cie. 1954.
[89] Penfield, W., and Th. Rasmussen: The Cerebral Cortex of Man. A. clinical Study of Localisation of Function. New York: McMillan Co. 1950.
[90] Prevot, R., and M. A. Lassrich: Ann. pediat. (Basel) **177**, 231 (1951).
[91] Rauber-Kopsch: Lehrbuch und Atlas d. Anatomie d. Menschen, Bd. 2 u. 3. Leipzig: Thieme 1939.
[92] Schäfer, K. H., M. A. Lassrich u. H. Wallis: Mschr. Kinderheilk. **103**, 127 (1955).
[93] Schaper, G.: Mschr. Kinderheilk. **103**, 148 (1955).
[94] Scheller, H.: Die Erkrankungen der peripheren Nerven. In Handb. der Inn. Medizin, Bd. V, Teil 2. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1953.
[95] Schiff, E.: Mschr. Kinderheilk. **14**, 245 (1917).
[96] Schiff, E.: Kinderärztl. Prax. **20**, 304 (1952).
[97] Schlack, H.: Dtsch. med. Wschr. **1957**, 1606.
[98] Schloessmann, H.: Der Nervenschmerz. Berlin: Springer 1917.
[99] Schriever, H., u. R. Cebulla: Pflügers Arch. ges. Physiol. **241**, 1 (1938).
[100] Seddon, H. J.: Peripheral nerve injuries. London: H. M. Stat. Off. 1954.
[101] Spiegel, E. A., K. Weston and M. J. Oppenheimer: J. Neuropath. exp. Neurol. **2**, 45 (1943).
[102] Starck, D.: Embryologie. Stuttgart: Thieme 1955.
[103] Stein, J.: Fortschr. Neurol. Psychiat. **2**, 408 (1930).
[104] Stöhr jr., Ph.: Acta neuroveg. (Wien) **1**, 74 (1950).
[105] Stöhr jr., Ph.: Ärztl. Wschr. **1956**, 253.
[106] Störring, G. E., u. Schorre: Dtsch. Z. Nervenheilk. **155** (1953).
[107] Thomas, A.: Le réflexe pilopnoten. Paris: Masson 1951.
[108] Tinel, J.: In Roger, G. H., F. Widal et P. J. Teissier: Nouveau traité de Medicine, Bd. 21. Paris: Masson 1927.

[109] Tozer, F. M., and C. S. Sherrington: Fol. neuro-biol. (Lpz.) **4**, 626 (1911).
[110] Trostdorf, E.: Die Kausalgie. Stuttgart: Thieme 1954.
[111] Tunis, M. M., and H. G. Wolff: Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) **71**, 425 (1954).
[112] Vadsten, O.: Dtsch. Z. Chir. **242**, (1934).
[113] Voss: Münch. med. Wschr. **1919**, 66.
[114] Walshe, F. M. R.: Brain **65**, 48 (1952).
[115] Watts, J. W., and J. F. Fulton: New Engl. J. Med. **210**, 883 (1934).
[116] Watts, J. W., and J. F. Fulton: Ann. Surg. **101**, 363 (1935).
[117] Weddell, G., and D. C. Sinclair: J. Neur. **10**, 26 (1947).
[118] Weddell, G., D. C. Sinclair and W. H. Feindel: J. Neurophysiol. **11**, 99 (1948).
[119] Wolff, H. G.: Headache and other Head Pain. New-York: Oxford Univ.-Press 1948.
[120] Zander, E., and G. Weddell: Brit. J. Ophthal. **35**, 61 (1951).
[121] Zottermann, Y.: Acta med. scand. **80**, 1 (1933).
[122] Zotterman, Y.: J. Physiol. (Lond.) **95**, 1 (1939).
[123] Zülch, K. J.: Z. ges. Neurol. Psychiat. **175**, 188 (1942).

Dr. J. Paul, Universitäts-Kinderklinik, Erlangen, Loschgestraße 15

Zeitschrift für Kinderheilkunde 84, 393—398 (1960)

Aus der Universitäts-Kinderklinik Heidelberg (Direktor: Prof. Dr. Ph. Bamberger)

Zur Diagnostik der Colienteritis

Von

Johannes Dehnert

(Eingegangen am 22. Juli 1960)

Die ätiologische Bedeutung bestimmter pathogener Colitypen für einen Teil der Säuglingsenteritiden kann als bewiesen gelten. Die Dyspepsiecoli 0 55 : B 5 und 0 111 : B 4 spielen heute noch die wichtigste Rolle. Zunehmend häufiger wird aber auch bei uns der Coliserotyp 0 127 : B 8 nachgewiesen. Verschiedene teils sehr schwere 0 127-Epidemien wurden besonders im rheinisch-pfälzischen Gebiet beschrieben[4, 5]. Etwa $^1/_3$ aller akuten Ernährungsstörungen des Säuglings werden durch pathogene Coli ausgelöst. Im Rahmen der Klinik ist in Abhängigkeit von den Pflegebedingungen der prozentuale Anteil der infektiösen Colienteritis sicher oft wesentlich höher. Zweifellos kann sinnvolles seuchenhygienisches Verhalten des Pflegepersonals eine Ausbreitung der Dyspepsiecoli verhindern (Ocklitz u. Roemeikat), aber bei starker Belegung der Säuglingsstationen und ungünstigen räumlichen Pflegebedingungen sind trotz geschulten Personals immer wieder Epidemien mit teils schweren Abläufen zu beobachten. Die Weiterverbreitung der Colienteritis erfolgt vorwiegend durch Keimverschmierung. Da schon 2—3 Tage vor, aber vor allem in der akuten enteritischen Phase die Dyspepsiecoli in großen Massen im Stuhl ausgeschieden werden, ist oft trotz aller Vorsichtsmaßnahmen eine Ausbreitung der pathogenen Coli auf die gesamte Pflegeeinheit innerhalb kürzester Zeit nur schwer zu verhindern.

Seit Jahren werden in unserer Klinik alle akut erkrankten Säuglinge, ganz besonders, wenn anamnestisch eine intestinale Störung zu vermuten ist, auf der nach neuesten hygienischen Gesichtspunkten eingerichteten Infektionsabteilung aufgenommen. Trotzdem erleben wir immer wieder Stationsepidemien durch verschiedene Dyspepsiecoli-Typen auf pflegerisch ungünstigen, von der Infektionsabteilung räumlich weit entfernten Säuglingsstationen, auf denen nur nicht-infektiöse Kinder aufgenommen werden sollten. Ausgelöst wurden diese teils schweren, sich über längere Zeit hinziehenden Stationsepidemien jedesmal durch gesunde Keimträger oder durch Säuglinge, die trotz fehlender anamnestischer Hinweise unmittelbar nach der Aufnahme eine Colienteritis entwickelten. Je länger diese erkrankten Kinder auf den Stationen verbleiben, desto größer ist

die Gefährdung der Umgebung. Die Bekämpfung des infektiösen Hospitalismus wird um so erfolgreicher sein, je schneller die Streuquelle erfaßt wird.

Die von verschiedenen Autoren empfohlene Einrichtung ausreichend großer Aufnahmestationen, um alle neu aufgenommenen Säuglinge erst nach mehrtägiger Beobachtung und Abschluß der bakteriologischen Stuhluntersuchung (2 evtl. 3 negative Rectalabstriche) auf die verschiedenen Stationen zu verlegen, scheitert meist an den räumlichen Voraussetzungen. Selbst in Kliniken, die diese Vorsichtsmaßnahme durchführen, werden immer wieder Dyspepsiecoli-Erkrankungen auf den sog. „sauberen Stationen" festgestellt[9].

Wir haben uns deshalb die Frage vorgelegt, welche Möglichkeiten bestehen, um innerhalb kürzester Zeit in einfacher Weise und mit großer Sicherheit die Dyspepsiecoli im Stuhl nachzuweisen, damit der Streuherd sofort erkannt und ausgeschaltet werden kann. Bei der gesuchten Methode kann es sich eigentlich nur um einen serologischen Nachweis der pathogenen Coli direkt im Stuhl handeln, da bei allen Züchtungsmethoden frühestens nach 10—12 Std ein vorläufiges Resultat zu erwarten ist.

Bei unseren Untersuchungen zum Bifidumproblem[4] standen wir vor der Aufgabe, die Identität der gezüchteten grampositiven Stäbchen mit den Stuhlkeimen des Muttermilchkindes zu sichern. Durch den direkten serologischen Nachweis bestimmter Keime in Stuhlaufschwemmungen konnten wir kulturell gewonnene Ergebnisse bestätigen. Vor allem war es möglich, mit der entwickelten Methode ohne wesentlichen Aufwand ein großes Material schnell zu untersuchen. Obwohl wegen Kreuzantigenen mit vereinzelten Fehlresultaten zu rechnen ist und der zweifelsfreie Nachweis in einem Keimgemisch nur gelingt, wenn mindestens 10% der Gesamtkeimzahl vom homologen Stamm gestellt werden, schien sich durch die serologische „Direktmethode" eine Möglichkeit zu bieten, die Dyspepsiecoli in entscheidenden Fällen schnell nachzuweisen. Die serologischen Untersuchungen wurden mit der Zentrifugiermethode durchgeführt, die sich uns wegen ihrer großen Empfindlichkeit immer wieder bewährt. CLÉMENT und Mitarbeiter, KAUFFMANN sowie BRAUN, SEELIGER u. WAGNER demonstrierten die Überlegenheit der Zentrifugiermethode gegenüber der üblichen Reagenzglas-Agglutination.

Von WHITAKER und Mitarbeitern sowie PETUELY u. LINDNER wurde die Verwendung fluorescierender Antikörper als Schnellmethode zum Nachweis pathogener Coliserotypen empfohlen. Der Vorteil dieses Verfahrens liegt darin, daß in Keimgemischen auch geringe Mengen der homologen Bakterien festgestellt werden können. Voraussetzung ist aber eine besondere technische Ausrüstung und die nicht so einfache Herstellung fluorochromierter Seren für die zahlreichen pathogenen Colibakterien. Wichtig erscheint, daß mit beiden Methoden auch die abgestorbenen und

die durch Antibiotica geschädigten, nicht mehr vermehrungsfähigen Stuhlkeime erfaßt werden, die sich dem kulturellen Nachweis entziehen.

Eigene Untersuchungen

67 nicht ausgewählte Säuglingsstühle wurden gleichzeitig mit der üblichen Kulturmethode und durch die serologische „Direktmethode" untersucht.

Zur Gewinnung der Antigenaufschwemmung wird etwa 0,5 g Stuhl in ein Reagenzglas gebracht, 15 cm³ physiologische Kochsalzlösung zugegeben und mittels des Atomixmill (Liz. Prof. Willems pat.)* eine homogene Aufschwemmung hergestellt; anschließend Filtration durch ein grobporiges Filter. Nach Abzentrifugieren des Filtrats und 2maligem Waschen des Sediments mit physiologischer Kochsalzlösung wird eine nicht zu dicke Antigenaufschwemmung bereitet. Von der Antigenaufschwemmung werden 0,2 cm³ in kleine Agglutinationsröhrchen (1 × 7 cm) einpipettiert, jeweils 0,2 cm³ eines OK-Serums (Titer 1 : 40) der verschiedenen Coliserotypen zugegeben und nach Mischen mit einem Zentrifugeneinsatz bei 3000 U/min für 10 min zentrifugiert. Anschließend kann sofort abgelesen werden. Die grobflockige Agglutination ist mit unbewaffnetem Auge gut zu erkennen.

Wegen des hochinfektiösen-Materials ist ein sauberes Arbeiten unbedingt erforderlich. Alle benutzten Gegenstände werden nach Gebrauch sofort in eine Desinfektionslösung gebracht; durch Laufenlassen in kochendem Wasser wird der Homogenisator sterilisiert.

Parallel zu den serologischen Untersuchungen wurden die Stühle auf Bromthymolblauplatte (nach Kauffmann) kultiviert und nach 24stündiger Bebrütung die serologisch verdächtigen Kolonien (Objektträgeragglutination) auf Schrägagar und in Bouillon überimpft, anschließend 24 Std bebrütet, dann abgeschwemmt und nach Bereitung der Antigene mit 0B- und 0-Seren untersucht.

Ergebnisse

Die Resultate dieser parallelen Untersuchungsreihen sind in 2 Tabellen dargestellt. Unter der Rubrik „Colienteritis" sind neben den Säuglingen die schon dyspeptische Erscheinungen boten, auch jene aufgeführt, bei denen zum Zeitpunkt der Stuhluntersuchung keine sicheren enteritischen Veränderungen bestanden, diese sich aber in den folgenden 24—36 Std entwickelten. Unter der Spalte „Umgebungsuntersuchung" werden alle Säuglinge ohne enteritische Störung während der Beobachtungszeit erfaßt. Aus verständlichen Gründen zeigt die kulturelle Routinemethode und die serologische Direktuntersuchung der aufgeschwemmten Stuhlkeime bei den 25 Säuglingen mit Colienteritis ein völlig gleiches Ergebnis. In der vorenterischen Phase sind die Dyspepsiecoli in großer Anzahl und in der akuten Enteritisphase praktisch in Reinkultur vorhanden, so daß mit beiden Verfahren der sichere Nachweis gelingt.

Bei den 42 Säuglingen ohne klinische Zeichen einer Darmstörung (Tabelle 1, Umgebungsuntersuchung) findet sich diese restlose Übereinstimmung nicht. Bei Keimausscheidern werden im Stuhl nur geringe Mengen

* Werkstatt für Apparatebau, Müllheim (Baden).

pathogener Bakterien gefunden. Aus diesem Grunde ist die Feststellung eines gesunden Keimträgers nicht nur mit der serologischen Direktmethode sondern auch mit der üblichen kulturellen Technik oft recht schwierig. Nach MARGET wird aus Keimgemischen der kulturelle Nach-

Tabelle 1

Serotyp	Colienteritis (25 Säuglinge)		Umgebungsuntersuchung (42 Säuglinge)	
	Kultur	Direktmethode	Kultur	Direktmethode
O 26: B 6	2	2	6	8
O 55: B 5	9	9	8	4
O 86: B 7	0	0	1	2
O 111: B 4	14	14	2	1
O 127: B 8	0	0	0	0
Insgesamt:	25	25	17	15

weis von Dyspepsiecoli sehr unsicher, wenn diese in einer geringeren Konzentration als 10% der Gesamtkeimzahl vorliegen. Ein leistungsfähiges Selektivmedium für Dyspepsiecoli ist leider nicht bekannt.

Tabelle 2

Untersuchungsmethoden		Colienteritis	Umgebungsuntersuchung
Kultur und Direktmethode	positiv	25	9
Kultur und Direktmethode	negativ		19
Kultur positiv Direktmethode negativ			8
Kultur negativ Direktmethode positiv			6

Wie die weitere Aufschlüsselung der Resultate zeigt (Tabelle 2), findet sich aber auch bei der Umgebungsuntersuchung eine zufriedenstellende Übereinstimmung der kulturellen und der serologischen Direktmethode. Bei $^2/_3$ der untersuchten Stühle brachte die Kultur und die serologische Untersuchung der Stuhlkeime ein gleiches Ergebnis. Bei dem restlichen Drittel übertrifft aber keineswegs eine Methode die andere besonders augenfällig. Wiederholt fanden wir bei der serologischen „Direktmethode" im Gegensatz zur Kultur bei Keimträgern eine gleichzeitige Agglutination mit mehreren Dyspepsiecoli-Seren. Es können Kreuzantigene mit apathogenen Colitypen verantwortlich gemacht werden, auf der anderen

Seite ist aber auch das gleichzeitige Vorkommen mehrerer Dyspepsiecoli-Typen bei klinisch gesunden Säuglingen beschrieben worden[1].

Weder kulturell noch durch die serologische Untersuchung der aufgeschwemmten Stuhlkeime gelingt es, jeden gesunden Dauerausscheider pathogener Colitypen aufzuspüren, weil der Erfolg bei beiden Methoden von der Konzentration der pathogenen Keime im Stuhl abhängig ist. Die Empfindlichkeit beider Nachweismethoden liegt in der gleichen Größenordnung. Da die Gefährdung der Umgebung aber etwa parallel der Menge der ausgeschiedenen Dyspepsiecoli verläuft, werden mit der serologischen Direktmethode gerade die epidemiologisch wichtigen Infektionsquellen erfaßt. Gegenüber dem kulturellen Nachweis ist die Schnelligkeit, mit der das Ergebnis zu gewinnen ist, von unschätzbarem Vorteil, um rechtzeitig die erforderlichen seuchenhygienischen Anordnungen treffen zu können. Innerhalb 30 min ist die klinisch bedeutungsvolle Frage zu beantworten, ob pathogene Coliserotypen im Stuhl vorhanden sind. Bei ausschließlichen kulturellen Untersuchungen war der nach 2 Tagen mitgeteilte Befund des Dyspepsiecolinachweises vom epidemiologischen Standpunkt mitunter wertlos, da entscheidende Zeit versäumt war. Hier kann die serologische Untersuchung der aufgeschwemmten Stuhlkeime eine Lücke füllen. Mit geringem Materialaufwand gelingt es, innerhalb kürzester Zeit die Diagnose zu stellen, seuchenhygienisch wichtige Maßnahmen um 24—48 Std früher einzuleiten und schon in der vorenteritischen Phase eine gezielte diätetische und antibiotische Behandlung zu beginnen, wodurch der Ausbruch der Colienteritis verhindert oder dem schweren Ablauf vorgebeugt werden kann[3].

Zusammenfassung

Beschreibung einer einfachen serologischen Schnellmethode zum direkten Nachweis pathogener Coliserotypen in Stühlen. Die Empfindlichkeit dieser serologischen Methode und der kulturellen Routineuntersuchung liegt in gleicher Größenordnung. Auf die Bedeutung einer Schnellmethode wird hingewiesen.

Fräulein Isolde Münch, Mosbach (Baden), hat uns durch intensive Mitarbeit in dankenswerter Weise unterstützt.

Literatur

[1] Braun, O. H.: in A. Adam: Säuglings-Enteritis. Stuttgart: Thieme 1956.

[2] — H. Seeliger u. N. Wagner: Z. Kinderheilk. **75**, 50 (1954).

[3] Clément, R., J. Marie, L. le Minor, J. Gerbeaux, J. Salet, A. Tétu et C. de Ménibus: Presse méd. **61**, 1 (1953).

[4] Dehnert, J.: Ann. paediat. (Basel) **192**, 195 (1959). — Z. Kinderheilk. **83**, 332 (1960). — Mschr. Kinderheilk. (im Druck).

[5] FRIEDERISZICK, F. K., U. POLANETZKI u. E. ERIS: Med. Klin. **54**, 1541 (1959).
[6] KAUFFMANN, F., u. F. ØRSKOV: in A. ADAM: Säuglings-Enteritis. Stuttgart: Thieme 1956.
[7] MARGET, W.: Mschr. Kinderheilk. **101**, 113 (1953).
[8] OCKLITZ, H. W.: in A. ADAM: Säuglings-Enteritis. Stuttgart: Thieme 1956.
[9] — u. I. ROMEIKAT: Arch. Hyg. (Berl.) **143**, 172 (1959).
[10] PETUELY, F., u. G. LINDNER: Arch. Kinderheilk. **158**, 248 (1958).
[11] WHITAKER, J., R. H. PAGE, C. S. STULBERG and W. W. ZUELZER: Amer. J. Dis. Child. **95**, 1 (1958).

Dr. JOHANNES DEHNERT, Heidelberg, Luisenstraße 5,
Universitäts-Kinderklinik

Zeitschrift für Kinderheilkunde 84, 399—411 (1960)

Aus der Universitäts-Kinderklinik Kiel (Direktor: Prof. Dr. med. W. Catel) und der Chirurgischen Universitätsklinik Kiel (Direktor: Prof. Dr. med. R. Wanke)

Harnleiterostiumstenosen und Harnleiterostiumdivertikel als Ursache chronisch rezidivierender Pyurien im Kindesalter

Von

H. J. Rohwedder und H. Eufinger

Mit 14 Textabbildungen

(Eingegangen am 8. Mai 1960)

Die methodische Vervollkommnung der urologischen Diagnostik erlaubt heute in vielen Fällen, die klassische Diagnose „Pyurie" in einzelne Krankheitsbilder zu unterteilen und als Ursache der rezidivierenden Cystopyelitis Fehlbildungen der ableitenden Harnwege aufzudecken, die schwere funktionelle Störungen des Harntransportes und der Nierenfunktion bedingen können. Die Verfeinerung der operativen Technik, die Fortschritte auf dem Gebiet der Narkose und die Möglichkeiten eines weitgehenden Infektionsschutzes durch Antibiotika gestatten uns, größere plastische Operationen an den ableitenden Harnwegen bereits bei jungen Kindern mit guter Aussicht auf Erfolg durchzuführen und geben damit dem Streben nach einer frühzeitigen, exakten Differentialdiagnostik der „Pyurie" weiteren Anstoß.

Das Krankheitsbild der Ureterocele, auch Uretercyste oder Ureterphimose genannt, ist im pädiatrischen Schrifttum wenig bekannt. Es handelt sich dabei um eine Enge des Urterostiums mit cystischer Vorwölbung der Harnblasenschleimhaut: Sie läßt sich nach Chwalla auf eine teilweise Persistenz der während der ersten 2 Embryonalmonate physiologischen epithelialen Verschlußmembran zurückführen. Durch die Ureterostiumenge wird bei jedem Harnstrahl die Harnblasenschleimhaut blasenförmig aufgebläht. In den Pausen zwischen den einzelnen Harnstößen kann sich eine derartige „Cyste" manchmal vollständig entleeren.

Die Ostiumstenose bedingt eine Rückstauung des Urins mit konsekutiver Ausbildung eines Hydroureters (Megaloureter) und einer Hydronephrose; die resultierende Verlangsamung des Harnflusses begünstigt das Angehen einer Harnwegsinfektion, die ascendierend zu einer meist irreversiblen Schädigung des Nierenparenchyms führt. Das klinische Bild beim Vorliegen von Ureterocelen zeigt damit alle Spielarten der „rezidivierenden Pyurie", wobei infolge der besonderen anatomischen Ver-

hältnisse noch weitere Symptome, wie Enuresis und rezidivierende Harnverhaltungen auftreten können. Einzelheiten des klinischen Bildes, die erforderlichen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen sollen an Hand von 5 im Auszug wiedergegebenen Krankengeschichten aus der Kinderklinik Kiel geschildert werden.

Fall 1. R. M., wbl., $6^{1}/_{12}$ Jahre. Körperlänge 106 (— 10) cm, Gewicht 15,5 (— 2,0) kg. *Anamnese.* Seit dem 2. Lebensjahr rezidivierend Pyurien. Zeitweise Enuresis. Starker Durst. *Status.* Reduzierter Ernährungszustand. Über Herz und

Abb. 1. Linkes Nierenbecken und Kelche unauffällig. Rechtes Becken nicht erweitert, Kelche kolbenförmig deformiert, S-förmige Krümmung des nicht erweiterten Ureters unterhalb des Nierenbeckens (Fall 1)

Lungen und im Bereich des Abdomen klinisch unauffälliger Befund. RR 95/60 mm Hg. BSG 10/21. Blutbild unauffällig. *Urin.* Eiweiß: Trübung. Sed.: 20—30 Leuko. pro Blickfeld. Rest-N im Serum normal (16,8 mg-%). Kulturell im Urin Colibakterien. Beim Volhardschen Verdünnungsversuch wurden von 500 cm³ Trinkmenge in 4 Std 460 cm³ ausgeschieden.

Unter Sulfonamidbehandlung rasche Normalisierung des Urinbefundes, dem bald ein Rezidiv folgt. *I. v. Pyelogramm* (Abb. 1). *Cystokopie.* Kapazität über 150 cm³. Angedeutete Balkenblase. Schleimhaut herdförmig gerötet. Links Ostium schlitzförmig, reizfrei. Rechts kleinfingerkuppengroße Ureterocele mit Schleim und Fibrinauflagerungen. Einführen eines UK Ch 5—15 cm, wobei sich die Ureterocele einstülpt.

Clearancewerte:

	Rechte Niere	Linke Niere	Rechte und linke Niere
$C_{PAH\ 1,73}$	202	392	594 cm³/min
$C_{Inulin\ 1,73}$	39,3	80,3	119,6 cm³/min
Filtr.-Fraktion	19,3	20,4	20,1%

Die PAH- und die Inulinclearance weisen also rechts eine Einschränkung gegenüber links auf etwa die Hälfte der Werte auf.

Zusammengefaßt bestand bei dem 6jährigen Mädchen eine erbsgroße Ureterocele auf der rechten Seite, die zu einer rezidivierenden Pyelonephritis mit deutlich nachweisbarer Beeinträchtigung der Funktion der rechten Niere geführt hatte. Die Behandlung erfolgte durch eine transvesicale, d. h. offene Resektion der Ureterocele (Chirurgische Universitätsklinik Kiel). Danach konnte erstmalig eine über 1 Jahr anhaltende Sanierung des Urinbefundes erreicht werden.

a

b

Abb. 2a und 2a. Retrogrades Pyelogramm und Blasenfüllung. Nierenbecken nicht erweitert. Kolbenförmige Deformierung der Kelche, Verbreiterung der Kelchstiele. Schlangenkopfähnliche Auftreibung und Einstülpung des distalen Ureterendes in die Harnblase (Fall 1)

Fall 2. P.-H. V., ml., 2 Jahre. Körperlänge 90,5 (+ 5) cm. Gewicht 15,5 (+ 1,9) kg. *Anamnese.* Mit 15 Monaten „Pyurie". Seit 14 Tagen vor der Einweisung Fieber und Schmerzen bei der Miktion, Polyurie und Pollakisurie. *Status.* Altersgemäß entwickelter Junge in gutem Allgemeinzustand. Über Herz und Lungen und im Bereich des Abdomen kein auffälliger klinischer Befund. RR 100/65 mm Hg, BSG 30/53. AT-Proben bis 1:100 neg. Blutbild unauffällig. Rest-N i. S. 25 mg-%. Gesamteiweiß 5,85 g-%. *Urin.* Eiweiß: Starke Trübung. Sed.: Über 40 Leuko pro Blickfeld. *I. v. Pyelogramm* (Abb. 4). Linkes Nierenbecken und Ureter unauffällig. Rechte Niere wesentlich tiefer stehend und nach lateral verlagert. Der mediale Rand des rechten Nierenbeckens erscheint abgeflacht. Kurze Kelchstiele rechts. Geschlängelter Verlauf des Ureters. Der Blasenschatten er-

scheint nach rechts abgerundet und vergrößert durch eine hühnereigroße runde Aufhellung mit sichelförmigen, kontrastdichterem Rand.

Abb. 3. Cystoskopisches Bild der rechtsseitigen Ureterocele

Abb. 4. I.v. Pyelogramm. Dystopie der rechten Niere. Runde Aussparung im Kontrastmittelschatten der Harnblase (Fall 2)

Retrograde Blasenfüllung. Kontrastmittelreflux in den linken Ureter. Die auf dem i.v. Pyelogramm erkennbare rundliche Aufhellung im Bereich des Blasenschattens kommt bei der retrograden Füllung nicht zur Darstellung.

Cystoskopie. Kapazität 150 cm³. Von rechts wölbt sich ein hühnereigroßer Tumor in die Harnblase vor, der einer Ureterocele entspricht. Rechtes Ostium nicht sichtbar. Linkes Ostium unauffällig. Blasenschleimhaut reizfrei.

Bei den geschilderten Befunden mußte eine große Ureterocele rechts bei Dystopie der rechten Niere angenommen werden. Es wurde von einer Dammfistel aus mit dem Elektroresektionsgerät die Wand der Ureterocele gespalten. Nach komplikationslosem Heilverlauf war das Befinden des Jungen zunächst gut. Nach 6 Wochen erfolgte jedoch wieder stationäre Einweisung wegen einer „Pyurie". Beim i.v. Pyelogramm zeigte sich, daß sich die Ureterocele, wahrscheinlich infolge einer Verklebung der Wundränder, wieder ausgebildet hatte. Daraufhin wurde eine transvesicale, offene Resektion der Ureterocelenwand vorgenommen. Bei der 3 Wochen nach der Operation durchgeführten Kontrastmitteldarstellung der Harnblase füllte sich jetzt durch Reflux ein stark erweiterter und verlängerter zweiter Ureter auf der rechten Seite, der in seinem kranialen Teil durch die Erweiterung die funktionstüchtige Nierenanlage nach lateral verdrängt hatte (Abb. 5).

Abb. 5. Blasenfüllung. Reflux des Kontrastmittels aus der Harnblase in einen dilatierten und elongierten Ureter rechts (Fall 2)

In einer 3. Operation wurde der Megaureter, dem eine rudimentäre stumme Nierenanlage angehörte, exstirpiert, wobei die starken Verwachsungen zwischen dem erweiterten Harnleiter und dem normal ausgebildeten mehr lateral gelegenen Ureter eine Neuimplantation des normalen Ureters in die Harnblase erforderlich machten.

Zusammengefaßt bestand in diesem 2. Fall eine große Ureterocele mit gemeinsamer Einmündung von 2 Ureteren. Der lateral gelegene Ureter war nicht erweitert und kommunizierte mit einer normalen Nierenanlage, während der 2. Ureter stark verlängert und erweitert war und einer funktionstüchtigen, rudimentären Nierenanlage entsprach.

Fall 3. H.-H. R., ml., 11 Monate. Körperlänge 73 (+ 2) cm. Gewicht 8,17 (— 1,5) kg. *Anamnese.* Seit dem 4. Lebensmonat rezidivierend Pyurien, mehrfach Harnverhaltungen. *Status.* Mäßiger Ernährungszustand. Keine äußeren Mißbildungen. Herz und Lungen klinisch unauffällig. Abdomen: kein pathologischer Tastbefund. BSG 40/64. Blutbild bei 80% Hgb. und 9200 Leukocyten unauffällig. Rest-N 26 mg-%. Serumeiweiß 6,95 g-%. *Urin.* Eiweiß: starke Trübung. Sediment: massenhaft Leukocyten. Aus dem Katheterurin wurde Klebsiella pneumoniae gezüchtet. *I. v. Pyelogramm* (Abb. 6). *Blasenfüllung* (Abb. 7): Die geschilderten Röntgenbefunde sprachen für ein intravesical gelegenes Abflußhindernis beider Ureteren, also für das Vorliegen eines Tumors oder von Ureterocelen. Die transvesicale Operation (Chirurgische Universitätsklinik Kiel) zeigte 2 große Uretero-

celen (rechts haselnußgroß, links wainußgroß). Sie wurden abgetragen. Eine wahrscheinlich infolge Schleimhautschwellung an den Harnleitereinmündungen postoperativ aufgetretene Anurie zwang zum Anlegen einer Nierenbeckenfistel links. Die Urinausscheidung aus der Harnblase kam nach 3 Tagen wieder in Gang. Der Rest-N war am 7. Tage post operationem mit 28 mg-% normal.

Abb. 6. Stark verzögerte Ausscheidung des Kontrastmittels. Nach 3 Std zeigen sich beiderseits stark erweiterte Nierenbecken und Kelche sowie stark erweiterte und geschlängelte Ureteren. Im Bereich der Harnblase findet sich ein bohnenförmiger Halbschatten (Fall 3)

Die mangelhafte Rückbildungstendenz der erweiterten Ureteren zwang zu einer plastischen Verengerung des rechten Harnleiters und einige Wochen später auch zu einer operativen Beseitigung eines Abflußhindernisses an der linken Niere. Dabei zeigte sich, daß links eine doppelte Ureteranlage bestand. Der stärker erweiterte Harnleiter wurde reseziert und mit dem verbleibenden Ureter anastomosiert. Einige Wochen darnach war es jedoch infolge narbiger Stenose zu einer Unwegsamkeit des linken Ureters gekommen, die in einer weiteren Operation mittels einer Boari-Plastik behoben wurde.

Zusammengefaßt bestanden bei dem 11 Monate alten Knaben 2 Ureterocelen, beidseitige Megaureteren und Hydronephrosen und eine Verdoppelung des linken Ureters.

Fall 4. B. M., wbl., 10 Jahre. Körperlänge 137 (+ 2) cm, Gewicht 43,7 (+ 12) kg. *Anamnese.* Seit der Säuglingszeit rezidivierende Pyurien. Starker Durst.

Enuresis diurna. *Status.* Adipöses Mädel. Keine äußeren Mißbildungen. Über Herz und Lungen, im Bereich des Abdomen und des ZNS Normalbefund. Blutdruck

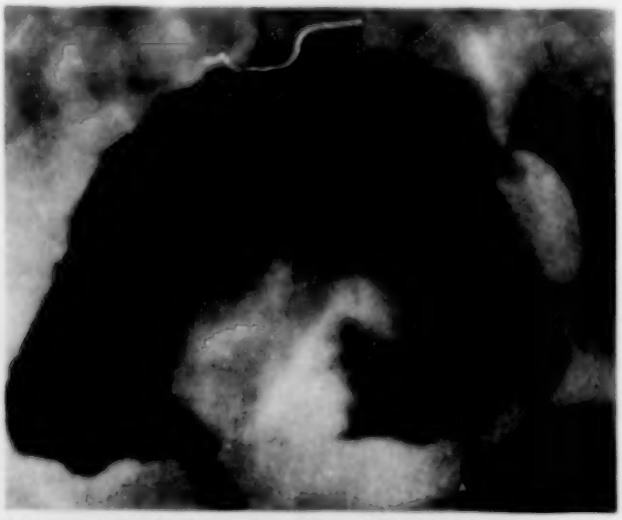


Abb. 7. Zunächst sichelförmige Füllung des oberen Harnblasenteils; 2 rundliche Aussparungen am Blasenboden, die auf der Seitenaufnahme im hinteren Blasenteil gelegen sind (Fall 3)

Abb. 8. Zartes, kleines Nierenbecken und zarte Kelchstiele. Kelche 2. Ordnung und Papillen kolbenförmig deformiert (Fall 4)

140/60 mm Hg (RR 12 cm Manschette). BSG 5/18 mm (WESTERGREN). *Urin.* Eiweiß Spur. Sediment: über 40 Leuko/Blickfeld. Kulturell im Urin anhämolysierende Streptokokken. Verdünnungsversuch nach VOLHARD: von 1000 cm^3 in 4 Std

830 cm³ ausgeschieden. Konzentrationsfähigkeit bis 1022. Bauchleeraufnahme ohne pathologischen Befund. *I. v. Pyelogramm.* Regelrechte Darstellung des rechten Nierenbeckens und des Kelchsystems. Ureterverlauf unauffällig. Keine Darstellung

Abb. 9. Linkes Nierenbecken nicht erweitert, Kelche und Ureter zart. Rechts erweitertes, gedrehtes Nierenbecken mit kugelig erweiterten Kelchen. Rechter Ureter auf Daumendicke erweitert, verlängert und in seinem unteren Drittel abgeknickt (Fall 5)

der ableitenden Harnwege links. *Cystoskopie.* Kapazität über 150 cm³. Blasenschleimhaut reizfrei, rechtes Ostium unauffällig. Links findet sich eine cystenartige Vorwölbung des Ureterwulstes mit engem Ostium, entsprechend einer Ureterocele. Einführen eines Ureterenkatheters Ch. 5 links. *Retrogrades Pyelogramm links* (Abb. 8).

Zusammengefaßt bestand bei dieser Patientin eine hypoplastische Niere links mit chronischer Kelchpyelitis und Ausscheidungsinsuffizienz sowie eine Ureterocele links. In diesem Fall war eine operative Ent-

fernung der Ureterocele wenig erfolgversprechend und es mußte zur Nephrektomie geraten werden.

Fall 5. S. S., wbl., $4^{7}/_{12}$ Jahre. Körperlänge 102 (— 3) cm, Gewicht 16,4 (+ 0,1) kg. *Anamnese.* Mit 3 Jahren Cystopyelitis. Seit 14 Tagen vor der Aufnahme wiederum „Pyurie". *Status.* Auffallende Blässe, halonierte Augen. Guter Ernährungszustand. Über Herz und Lungen, im Bereiche des Abdomens und des ZNS Normalbefund. BSG 55/75 mm (WESTERGREN). AT-Proben bis 1:100 negativ. Blutbild: 75% Hgb, 3,6 Mill. Ery. Differentialausstrich bei 12000 Leuko. unauffällig. Rest-N 33 mg-%. Serumeiweiß 6,99 g-%. *Urin.* Eiweiß: Opalescenz. Sediment: 30—40 Leuko/Blickfeld. Aus dem Katheterurin wurden vergrünende Streptokokken gezüchtet. *Clearancewerte.* C_{PAH} 1,73 : 352 cm³/min, C_{Inulin} 1, 73 : 44 cm³ pro min, Filtr.-Frakt.: 13,4%. *I. v. Pyelogramm* (Abb. 9). *Blasenfüllung* (Abb. 10). Bei geringer Füllung stellen sich beiderseits im Mündungsbereich der Ureteren erbsgroße Erweiterungen dar. Auf der linken Seite füllt sich durch Reflux rasch der gesamte Ureter und das Nierenbecken, rechts stellt sich der erweiterte, distale Harnleiterabschnitt bis zur Knickstelle dar (Abb. 11). *Cystoskopie.* Kapazität über 100 cm³. Schleimhaut reizfrei. Beiderseits finden sich an der Stelle der Harnleiterostien erbsgroße divertikelartige Aussackungen, die mit einem Sphinkter versehen sind und

Abb. 10

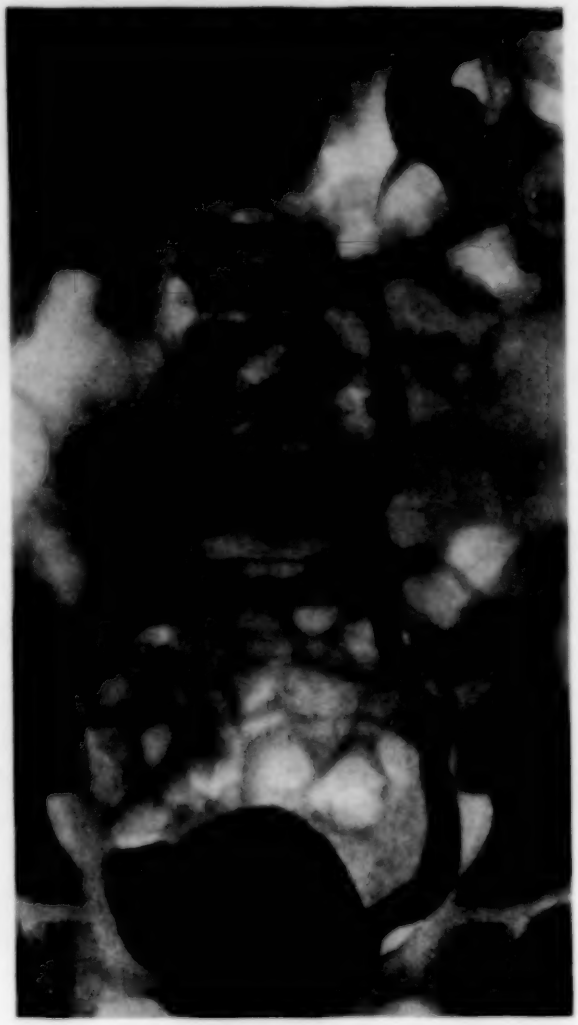


Abb. 11

Abb. 10. Kontrastmittelfüllung der Harnblase mit Darstellung von 2 kleinen Divertikeln an den Ureterostien und Reflux des Kontrastmittels in beide Ureteren, rechts nur bis zur Knickstelle des erweiterten Ureters (Fall 5)

Abb. 11. Blasenfüllung mit Refluxdarstellung des gesamten linken Ureters und des linken Nierenbeckens und des distalen Anteils des erweiterten rechten Ureters.

sich rhythmisch verschließen und öffnen. Das Einführen von Ureterenkathetern gelingt auf beiden Seiten nicht.

Zusammengefaßt ergab die präoperative urologische Diagnostik bei dieser Patientin eine deutliche Beeinträchtigung der Nierenfunktion, wie die gesenkten Clearancewerte zeigen. Rechts bestand eine Hydronephrose und ein Megaureter und außerdem fand sich an beiden Harn-

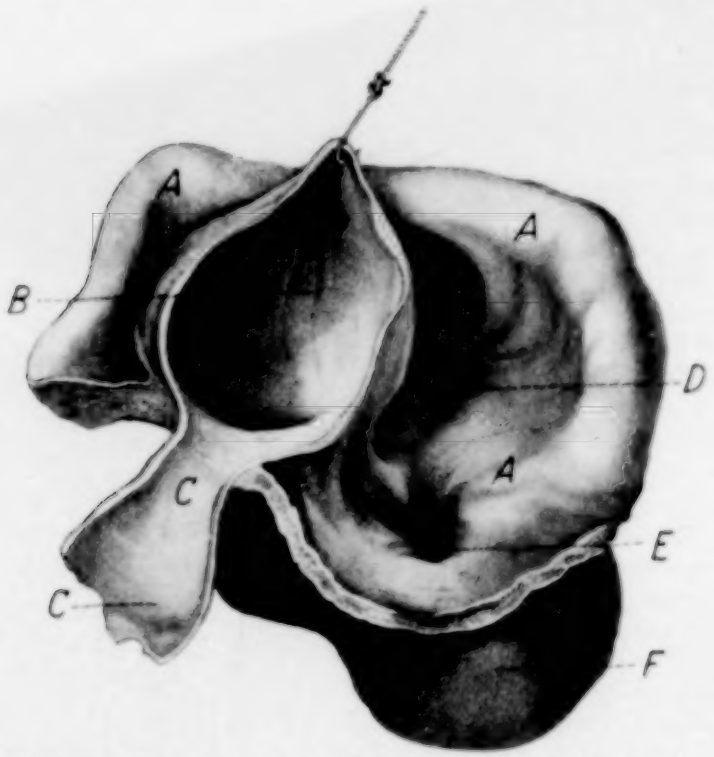


Abb. 12. *A* Harnblase, *B* eröffnete rechtsseitige Ureterocele, *C* eröffneter Megaloureter, *D* normales linkes Ostium, *E* Divertikelöffnung, *F* Divertikel

leiterostien eine divertikelartige Aussackung und ein vesico-ureteraler Reflux. Bei der Operation (Chirurgische Universitätsklinik Kiel) fand sich am rechten Ureter 2 cm oberhalb der Einmündung in die Harnblase eine Einschnürung, die durch ein atypisch verlaufendes Gefäß bedingt war. Das Gefäß wurde reseziert, der Ureter plastisch verkürzt und, da ein Reflux bestand, eine Refluxplastik nach Bischoff vorgenommen.

Da sich nach ¼ Jahr die Hydronephrose nur sehr geringgradig zurückgebildet hatte, wurde durch eine weitere Operation das Nierenbecken plastisch verkleinert und der Ureterabgang an den unteren Pol des Nierenbeckens verlagert.

Das Gemeinsame bei den vorstehend geschilderten 5 Fällen ist eine Fehlbildung am distalen Ureterabschnitt, die zu einer Harnabflußbehinderung und zur chronischen Pyelonephritis mit all ihren Folgen führt. Die bei den ersten 4 Patienten bestehenden Ureterocelen stellen keineswegs eine extrem seltene Anomalie dar. Campbell sah sie bei 80 Patienten,

d. h. bei 1—2% der Kinder, bei denen eine Cystoskopie vorgenommen wurde. Pathologisch-anatomisch handelt es sich bei der Ureterocele um eine Harnleiterostiumstenose mit Ausweitung der Schleimhaut unter dem Ostium und Vorwölbung des entstehenden Sackes in die Harnblase. Eine der ersten Beschreibungen dieser Anomalie stammt von LECHLER aus

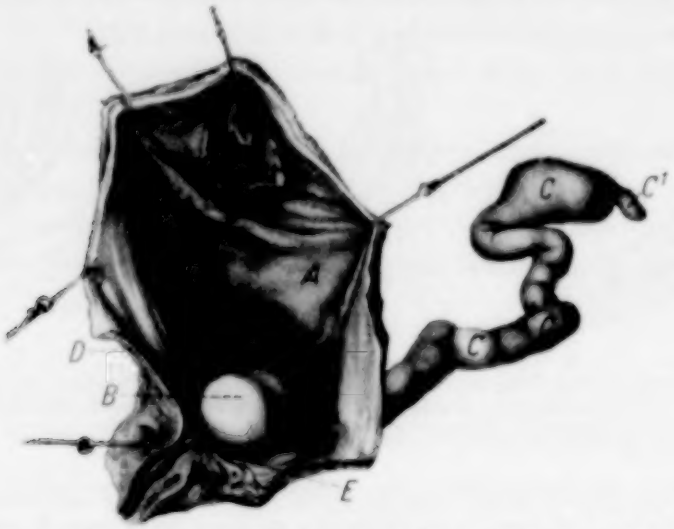


Abb. 13. *A* eröffnete Harnblase, *B* Ureterocele (nicht eröffnet), *C'* Hydronephrose und Megaloureter links

dem Jahre 1835. LECHLER hat die Ureterocele jedoch noch als Verdoppelung der Harnblase fehlgedeutet. Eine sehr anschauliche Darstellung der anatomischen Verhältnisse verdanken wir BOSTROEM aus dem Jahre 1884; sie sei hier zum besseren Verständnis als Abb. 12 und 13 wiedergegeben.

Die formale Genese der Anomalie hat ihren Ursprung wahrscheinlich in einer unvollständigen Rückbildung der Membran, die bis zum 2. Schwangerschaftsmonat beim Feten das distale Ureterende verschließt (CHWALLA). Eine sehr anschauliche, schematische Darstellung der Entwicklung einer Ureterocele findet sich bei STÖCKEL, wir geben sie zum besseren Verständnis als Abb. 14 wieder.

Bei der komplizierten Entwicklung der ableitenden Harnwege ist es verständlich, daß häufig gleichzeitig weitere Fehlbildungen bestehen. So findet man wie in unserem 2. und 3. Fall häufig eine Verdoppelung der Ureteren (ERICSSON). Auch ektopische Ureterocelen mit Mündung des Ureters außerhalb der Harnblase sind beschrieben worden. Die Wand der submukösen Erweiterung des distalen Ureterabschnittes besteht histologisch aus bindegewebigen und muskulären Anteilen der Ureter- und Blasenwandung, sie ist bei Kindern häufig sehr dick und wird auf ihrer Konvexität von Blasenschleimhaut überzogen. Bei längerem Bestehen der Harnleiterostiumstenose kann es durch den Druck des angestauten

Urins zu einer starken Ausdehnung dieser „Ureterostiumcyste" mit zunehmender Verdünnung der Wand kommen. Da Ureterostiumstenosen auch ohne gleichzeitiges Bestehen einer Ureterocele beobachtet werden, kamen verschiedene Autoren zu dem Ergebnis, daß zur Entwicklung einer Ureterocele noch zusätzliche begünstigende Faktoren vorhanden sein müssen. Burckhardt nimmt eine Hypoplasie der Muskelfasern an;

Abb. 14 (n. W. Stoeckel). Durchtritt des Ureter durch die Blasenwand. a) normal: *1* Blasenschleimhaut, *2* Submucosa der Blase, *3* Muskulatur der Blase, *4* Ureter. b) Bei blinder Endigung. c) *z* cystisch aufgeweiteres Ureterende (schematisch n. S. Grosglik)

Boewe glaubt, daß eine abnorme anatomische Anordnung der Muskelfasern vorliegt und Gottlieb schließt aus dem häufigen Vorkommen von Ureterocelen bei „Bindegewebsschwächlingen" auf eine Schwäche der bindegewebigen Befestigung des Ureters in der Blasenwand.

Neben der Lage können auch Form und Größe der Ureterocelen stark schwanken. Man findet kleine, meist relativ muskelstarke und riesige dünnwandige, fast die gesamte Harnblase ausfüllende Cysten, wobei die letzteren besonders häufig durch Verlegung des Orificiums urethrae internum zur intermittierenden Harnverhaltung führen können. Unsere Fälle 2 und 3 sind dafür wiederum eindrucksvolle Beispiele. Das Wachstum der Ureterostiumcyste kann so hochgradig werden, daß es besonders beim Mädchen zu einem Prolaps der Ureterocele aus der Harnröhre kommt (Kleint).

Die in unserem 5. Fall vorliegenden divertikelartigen Erweiterungen des intramuralen Ureterabschnittes sind als Entwicklungsanomalie aufzufassen. Der bei der Blasenfüllung beobachtete Reflux des Kontrastmittels in die beiden Ureteren beweist das gleichzeitige Bestehen einer funktionellen Insuffizienz der Ostien. Wahrscheinlich handelt es sich dabei um eine nervale Fehlsteuerung, denn nach dem bei der Cystoskopie erhobenen Befund muß eine zum mindesten zeitweilige Verschlußfähigkeit der Ostien angenommen werden.

Die Differentialdiagnose der geschilderten Fehlbildungen am distalen Ureterabschnitt hat alle Formen der Abflußstörung an den ableitenden Harnwegen zu berücksichtigen. In erster Linie sind echte Megaureteren und Stenosierungen durch aberrierende Gefäße an den Ureteren auszuschließen. Weiterhin muß an Steine, Tumoren und entzündliche Stenosen gedacht werden.

Für die Diagnosestellung ist in jedem Fall von chronischer Pyurie ein intravenöses Pyelogramm unerläßlich. Daneben ist jedoch beim klinischen Verdacht eine retrograde Blasenfüllung ratsam. Die Abb. 2, 4 und 5 zeigen die Aussparungen in der kontrastmittelgefüllten Harnblase, die durch Vorwölbung der Ureterocele entstehen. Da jedoch bei kleinen Ureterocelen und auch insbesondere bei Kleinkindern und Säuglingen die röntgenologische Diagnostik bisweilen auf Schwierigkeiten stößt, sollte der klinisch-röntgenologische Verdacht durch eine Cystoskopie geklärt werden.

Für die Behandlung stellt unseres Erachtens, in Übereinstimmung mit Ericsson, die transvesicale Resektion der Ureterocele die Methode der Wahl dar, da bei den im Kindesalter meist bestehenden muskelstarken Ureterocelen die Gefahr einer Verklebung der Wundränder nach alleiniger Spaltung der Ureterocelenwand groß ist.

Literatur

Boevé, H. J.: Mschr. Kindergeneesk. **2**, 83 (1932).
Bostroem, E.: Beitr. z. pathol. Anat. d. Nieren. Freiburg-Tübingen: Mohr 1884.
Burkhardt: zit. n. J. Gottlieb, 1926.
Campbell, M. F.: The Urinary Tract in Childhood. Advanc. Pediat. **7**, 53 (1955).
Chwalla, R.: Virchows Arch. path. Anat. **263**, 622 (1927).
Ericsson, N. O.: Acta chir. scand. Suppl. **197**, (1954).
Gottlieb, J.: Z. urol. Chir. **19**, 345 (1926).
Gottlieb, J.: Z. urol. Chir. **26**, 84, 265 (1929).
Kleint, W.: Arch. Kinderheilk. **157**, 165 (1958).
Lechler: Med. Correspondenzblatt d. Württembg. Ärztl. Vereins, 4. Bd. **5**, 23 (1835).
Stoeckel, W.: Handbuch der Gynäkologie. Gynäkolog. Urologie, I. Teil, S. 359. München: Bergmann 1938.

Dr. H. J. Rohwedder, Kiel-Hassee, Fröbelstraße 15/17, Universitäts-Kinderklinik

Zeitschrift für Kinderheilkunde 84, 412—421 (1960)

Die Bedeutung des extracellulären Flüssigkeitsvolumens für die wachstumsgesetzliche Sonderstellung des Säuglingsalters

Von

EDMUND SCHOLZ

Mit 1 Textabbildung

(Eingegangen am 4. Juli 1960)

In seiner Studie „Über eine neue Bezugsgröße im Säuglings- und Kleinkindalter" geht BURMEISTER vom Tatbestand aus, daß es möglich ist, das Körperwasser nach seinem Elektrolytgehalt und seiner Verhaltensweise gegenüber gewissen Substanzen in intra- und extracelluläres zu unterteilen. Der Anteil des *extracellulären Flüssigkeitsvolumens* (ECF) am Körpergewicht liegt im frühen Lebensalter wesentlich höher als nach Abschluß des Wachstums.

„Verschiedene Autoren bestimmten einen ECF-Gehalt von 45% des Gewichts bei Neugeborenen. Dieser Wert reduziert sich im Verlauf der ersten Lebensmonate — in Fortsetzung einer während der Embryonalperiode eingeleiteten Entwicklung —, um zu Beginn des 2. Lebensjahres etwa 25% zu erreichen. Während der Kindheit vermindert sich dieser Anteil noch weiter bis auf 17—18% bei Erwachsenen."

Das Säuglingsalter hebt sich somit dadurch aus dem Wachstum heraus, daß in ihm der ECF-Gehalt des Gewichts von 45 auf 25% absinkt, während im weiteren Wachstumsalter nur ein sehr langsamer Abfall von 25 auf 17—18% stattfindet. BURMEISTER vermutet, daß der hohe ECF-Gehalt im Säuglingsalter die Folge einer gewissen *Unreife* der Nierenfunktion oder gewisser Elektrolytregulationen ist, so daß man von einem „physiologischen Ödem" des Säuglings sprechen könne. Man sieht sofort, daß sich dieser Gedankengang den Ausführungen von PORTMANN einfügt, nach denen das menschliche Wachstum im 1. Lebensjahr noch einen embryonalen Charakter hat und erst mit Beginn des Kleinkindalters eine Form annimmt, die nach ihrem inneren und äußeren Ablauf als die „eigentlich extrauterine" anzusehen ist. Weil somit beim Menschen die Geburt rund 1 Jahr vor Beendigung der „eigentlich noch embryonalen" Wachstumsform stattfindet, spricht PORTMANN von einer *physiologischen Frühgeburt* beim Menschen. Hierzu paßt es, daß BURMEISTER von einem *physiologischen Ödem des Säuglings* spricht, das demnach als eine *Eigentümlichkeit der „eigentlich noch embryonalen" Wachstumsform* auffaßbar ist.

BURMEISTER beschäftigt sich in seiner Studie mit dem Problem, was die richtige Bezugsgröße für Grundumsatzbestimmungen im Säuglings- und Kleinkindalter sein könnte. Aus seiner Untersuchung geht hervor,

daß der hohe ECF-Gehalt im Säuglingsalter eine wichtige Korrekturgröße zur Eruierung der für Grundumsatzbestimmungen richtigen Bezugsgröße ist. Im Folgenden will ich jedoch nicht speziell auf die Problematik richtiger Grundumsatzbestimmung eingehen, sondern allgemeiner studieren, welche Rolle der hohe ECF-Gehalt des Säuglingsalters als Korrekturgröße zur Eruierung der Gesetzlichkeit der Entwicklung der sogenannten Körperfülle hat. Es ist ein naheliegender Gedanke, daß die sogenannte „Überfülle des Säuglings im Vergleich zum Kleinkind" im wesentlichen auch nur durch sein „physiologisches Ödem" bedingt sein könnte, so daß die einfache Gesetzmäßigkeit der Körperfüllenentwicklung, wie sie nach somatometrischen Befunden im Kleinkind- und Schulalter sichtbar ist, schon früher beginnt, wenn das physiologische Ödem des Säuglings vom Körpergewicht in Abzug gebracht wird[1].

Um sich ein anschauliches Bild von der Wachstumsbeziehung zwischen Körpergewicht und Stammlänge[2] (Sitzhöhe bzw. Scheitel-Steißlänge) zu verschaffen, kann man z. B. in einem rechtwinkligen Achsenkreuz (vgl. Abb. 1) das Lineargewicht[3] (als Ordinate) in Abhängigkeit von der Stammlänge (als Abszisse) eintragen und erhält dann eine Kurve, die der anschauliche Ausdruck dieser Wachstumsbeziehung ist.

Hierzu wurden die Mittelwerte verwendet, die in der Tabelle der Normalmaße von Stuart u. Stevenson (1950) angegeben sind. Diese liefern für Knaben[4] die zwischen den Abszissenwerten 44,8 und 79,6 cm liegende rechte Kurve. Da diese Tabelle jedoch keine genaueren Zahlen für das 1. Lebensjahr enthält, mußte sie durch die von Falkner (1958) gebrachten Zahlen ergänzt werden, worauf sich die zwischen den Abszissenwerten 35,0 und 56,3 cm verlaufende linke Kurve bezieht. Die ersteren Angaben beziehen sich auf Nordamerikaner westeuropäischer Herkunft und die zweiten auf Kinder aus England. Da sie jedoch beide im Beginn des Kleinkindalters praktisch übereinstimmen, ist eine Täuschung durch rassische und regionale Unterschiede nicht zu befürchten.

Bei der rechten Kurve (nach Stuart u. Stevenson) fällt auf, daß sie von 2—13 Jahre einen praktisch geradlinigen Verlauf hat. Durch dieses geradlinige Verlaufsstück wird die *Trendgerade Tr* gelegt und nach vorn

---

[1] Herrn Professor Dr. Dr. E. Rominger, Freiburg i. Br., bin ich für freundliche Hilfe und Begutachtung zu herzlichem Dank verpflichtet.

[2] Die Körperlänge hat als Summe von Stamm- und Beinlänge einen gesetzmäßig komplizierteren Verlauf als je Stamm- und Beinlänge für sich allein. Aus mathematisch analytischen Zweckmäßigkeitsgründen ist daher entweder die Stamm- oder die Beinlänge als Bezugsgröße zu wählen. Rein empirisch zeigt sich, daß man das einfachste und demgemäß am leichtesten zu diskutierende Kurvenbild vom menschlichen Formwandel erhält, wenn die Stammlänge als unabhängige Variable gewählt wird.

[3] Das Lineargewicht, d. i. die 3. Wurzel aus dem absoluten in Kilogramm gemessenen Körpergewicht, ist zur möglichst weitgehenden Eliminierung der Volumenabhängigkeit des Gewichts zu verwenden, da dieses mit einem linearen Körpermaß (Stammlänge) in Beziehung gesetzt wird.

[4] Für Mädchen ergibt sich das gleiche Kurvenbild, weshalb es fortgelassen wurde.

verlängert. Diese Gerade drückt die *empirische* (mittlere) Gesetzlichkeit der Wachstumsbeziehung zwischen Lineargewicht und Stammlänge aus, die von 2—13 Jahre besteht. Wenn diese empirische Gesetzlichkeit bereits vom 1. Monat ab gelten würde, hätten die beiden Kurven auch zwischen den Alterspunkten 1 Monat und 2 Jahre längs dieser Trendgeraden verlaufen müssen. Die linke Kurve (nach FALKNER) verläuft jedoch von 1—9 Monate oberhalb und parallel der Trendgeraden und nähert sich ihr im Zeitraum zwischen 9 Monate und 2 Jahre. Gleicherweise zeigt

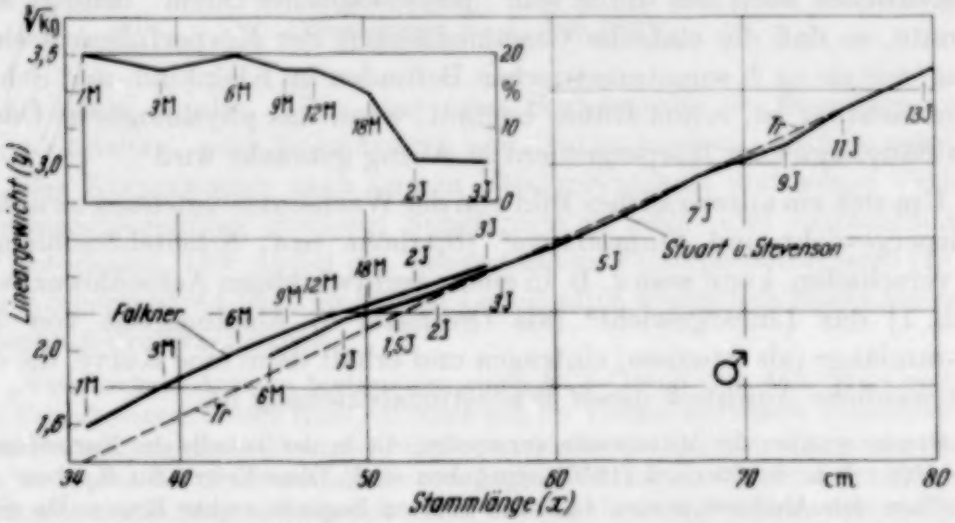


Abb. 1. Der Verlauf des mittleren Lineargewichts (Ordinate) in Abhängigkeit von der mittleren Stammlänge (Abszisse). Von 1 Monat bis 3 Jahre nach FALKNER und von 6 Monate bis 13 Jahre nach STUART u. STEVENSON. Die Alterspunkte sind an den Kurven selbst verzeichnet. *Tr* (– – – –) ist die Trendgerade, die bei der Kurve nach STUART u. STEVENSON deren Verlauf von 2—13 Jahre wiedergibt. Die Kurve im Kästchen links oben zeigt die Prozentzahlen an, um die die absoluten Gewichtsangaben von FALKNER verkleinert werden müssen, damit sich ein auf der Trendgeraden *Tr* liegender Punkt des Lineargewichts ergibt

die rechte Kurve (nach STUART u. STEVENSON) von 1—2 Jahre von oben kommend eine Annäherung an die Trendgerade. Dieser Befund kann auch so ausgedrückt werden, daß der Säugling *im Vergleich zum Trend Tr* der im Kleinkind- und Schulalter bestehenden Wachstumsbeziehung zwischen Lineargewicht und Stammlänge eine „Überfülle" hat, wobei die Senkung der Überfülle genauer im Übergang vom Säuglings- zum Kleinkindalter zwischen 1 und 2 Jahre erfolgt. Dies zeigt, daß *zwischen Körpergewicht und Stammlänge im Säuglingsalter ein anderer gesetzlicher Zusammenhang als im Kleinkind- und Schulalter* besteht.

Um nachzuprüfen, in welchem Umfang die relative Überfülle des Säuglings durch seinen hohen ECF-Gehalt bedingt ist, kann man z. B. so vorgehen, daß berechnet wird, um wieviel Prozent die von FALKNER angegebenen mittleren absoluten Gewichte verkleinert werden müssen, damit das sich aus den verringerten Gewichten ergebende Lineargewicht auf die Trendgerade *Tr* zu liegen kommt. Diese prozentualen Verminderungen des absoluten in Kilogramm gemessenen Körpergewichts sind in

Abb. 1 im Kästchen links oben als Kurve dargestellt, wobei die Punkte dieser Kurve den genau darunterliegenden Punkten der linken Kurve (nach FALKNER) entsprechen. Man sieht, daß von 1—6 Monate das mittlere absolute Gewicht um 20% und mit beginnendem 3. Lebensjahr nur noch um 5—7% verringert werden muß. Im gleichen Zeitraum fällt aber auch der ECF-Gehalt von rund 45 auf 25% des Gesamtgewichts. Dieser *Abfall des ECF-Gehaltes entspricht* somit fast der soeben berechneten *notwendigen prozentualen Verminderung des absoluten Körpergewichts, um auf die Trendgerade Tr zu kommen*. Die noch verbleibende kleine Differenz verschwindet praktisch, wenn als Korrektur noch der bekannte Umstand einbezogen wird, daß die im Liegen gemessene Scheitel-Steißlänge größer als die eigentlich zu nehmende Sitzhöhe ist.

Es ist nun zu berücksichtigen, daß der ECF-Gehalt des gesamten Körpers nicht wie das Körpergewicht direkt gemessen, sondern nur indirekt erschlossen werden kann. Daher kann nur von größenordnungsmäßiger Übereinstimmung der Zahlen die Rede sein. Diese reicht jedoch hin, um zu sehen, daß man in dem besonderen *Verlauf des extracellulären Flüssigkeitsvolumens* eine biologisch einigermaßen greifbare und auch numerisch verfolgbare Größe in der Hand hat, die ein *Hauptgrund* dafür ist, daß die *Gesetzlichkeit der Wachstumskurve des Körpergewichts im Säuglingsalter*, d. h. in der eigentlich noch embryonalen Wachstumsform, *eine andere als im Kleinkind- und Schulalter*, d. h. in der eigentlich extrauterinen Wachstumsform, ist.

Vom 2. Lebensjahr ab fällt nämlich der ECF-Gehalt nur sehr langsam von 25 auf 17—18% bei Erwachsenen. Er bildet daher hier einen fast konstanten Anteil am Gesamtgewicht, so daß die Gesetzlichkeit des generellen Massenansatzes durch ihn nicht verschleiert wird. Im Embryonalleben und im Säuglingsalter hingegen ist der absolute Körpergewichtsverlauf gleich der Summe aus dem Verlauf des sich stark ändernden ECF-Gehalts und dem Verlauf der übrigen eigentlichen Wachstumszunahmen. Dies zeigt, daß die mathematische Gesetzlichkeit der Gewichtskurve (wenn man sie sich als Formel aufgestellt denkt) während der embryonalen Wachstumsform einen komplexeren Aufbau als im Kleinkind- und Schulalter hat.

Es ist jedoch ein zu enger Gesichtspunkt, die von der eigentlich extrauterinen Wachstumsform verschiedene Gesetzlichkeit der noch embryonalen Wachstumsform allein auf die Verschiedenheiten bei den inneren physiologischen Verhältnissen der Körperflüssigkeit zurückführen zu wollen. Es sind noch folgende Erwägungen von V. BERTALANFFY mit in Betracht zu ziehen:

„Es ist zunächst selbstverständlich, daß das Embryonalwachstum nicht einseitig vom Standpunkt der quantitativen Analyse aus betrachtet werden kann; hier handelt es sich nicht um die relativ einfache Frage, wie und nach welchen Gesetzmäßigkeiten ein gegebenes organisches System zunimmt, sondern um das weit tiefer liegende Problem, wie überhaupt aus einem Keim ein komplizierter Organismus entsteht. Die Größenzunahme ist nur ein Teilprozeß des weit komplizierteren Geschehens der Gestaltung, Determination und Differenzierung der Organe und

Gewebe — Vorgänge, die in der bloßen Wachstumskurve in keiner Weise zum Ausdruck kommen. Anders ausgedrückt, die von uns entwickelten Wachstumsgesetze[1] (wie auch das Allometriegesetz usf.) gelten nur für die Phase der „Auxanodifferentiation", nicht für die der „Histodifferentiation" (HUXLEY) des Organismus."

Es erscheint nun zwar intuitiv trivial, daß die Beendigung der andersartigen komplexeren Gesetzlichkeit der embryonalen Wachstumsform mit der normalen Geburt gegeben sein müßte, beim Menschen spricht jedoch erstens der Verlauf des ECF-Gehaltes, gleichgültig ob man einen hohen ECF-Gehalt als Folge einer noch nicht vollständig erfolgten Ausreifung des Organismus zur eigentlich extrauterinen Wachstumsform oder als Begleiterscheinung, die aus physiologischen Gründen für den Ausreifungsvorgang notwendig ist, auffassen will, dagegen. Eine zweite auf rein hormonal wachstumsdynamischem Gebiet liegende Bestätigung geben die in der früheren Studie „Wachstumsdynamische Beobachtungen zum individuell accelerierten und retardierten Körperlängenwachstum in den ersten 6 Lebensjahren" erhaltenen Befunde. Diese zeigen, daß *bei Beendigung des Säuglingsalters* meist ein mehr oder minder plötzlicher *Sturz der absoluten Wachstumsgeschwindigkeit der Körperlänge* auftritt. Es besteht eine sehr große individuelle Variabilität bezüglich der Art und Weise der Senkung von der hohen Wachstumsgeschwindigkeit des Säuglingsalters zu der des Kleinkindalters, die eine Haupterklärung für die Entstehung individuell längenaccelerierter oder -retardierter Lernanfänger gibt. Es ist nicht möglich, aus der Beobachtung der bloßen Wachstumskurve im Säuglingsalter genauer vorherzusagen, welche Geschwindigkeit das Längenwachstum im Kleinkindalter annehmen wird. Dies beweist, daß sich die Wachstumsbedingungen mit Beginn des Kleinkindalters grundlegend ändern und daß *kein mathematisch einfacher und relativ fester Zusammenhang zwischen der Gesetzlichkeit des Säuglingswachstums und der des Kleinkind- und Schulkindwachstums* besteht.

Drittens sei noch erwähnt, daß nach den Zahlenangaben von STUART u. STEVENSON in gleicher Weise wie nach Abb. 1 auch für die Wachstumsbeziehungen zwischen Stamm- und Beinlänge sowie zwischen Stammlänge und Hüftbreite festzustellen ist, daß sie vom 2. Lebensjahr bis zum Pubertätsbeginn ein geradliniges mit gleicher Genauigkeit durch eine Trendgerade ersetzbares Kurvenstück zeigen und daß der davor liegende Kurvenverlauf im Säuglingsalter ebenfalls merkbar von der Trendgeraden abweicht.

All diese Befunde bestätigen einhellig die Ausführungen von PORTMANN, daß das *Säuglingsalter in wachstumsbiologischer und wachstumsdynamischer Hinsicht als eine Fortsetzung des embryonalen Wachstums* anzusehen ist und daß eine neue und dem Aspekt der (absoluten) Wachstumskurven nach *mathematisch einfachere „eigentlich extrauterine Wachstumsform" erst im 2.—3. Lebensjahr* des extrauterinen Daseins anhebt.

[1] L. v. BERTALANFFY behandelt als Biologe allgemein die im Tierreich studierten Wachstumsverhältnisse.

Wenn man keine Bedenken trägt, den Begriff einer „Zäsur des Gesamtwachstums" bereits ins Spiel zu bringen, dann kann man auch sagen, daß die *erste* Zäsur des gesamten Wachstumsgeschehens nicht, wie ZELLER meint, im 6. Lebensjahr, sondern beim Beginn des Kleinkindalters liegt und wachstumsbiologisch als der Übergang bzw. das Anlaufen zur eigentlich extrauterinen Wachstumsform zu charakterisieren ist. Bezüglich der Existenz einer zweiten Zäsur im 6. Lebensjahr erbringt die jetzige Art der Wachstumsanalyse ebenfalls keine Indizien, sondern führt im Gegenteil zu der positiven Konstatierung, daß zu dieser Zeit eine durchgehende einfache Gesetzmäßigkeit besteht, die jetzt näher betrachtet werde.

Die im Kleinkind- und Schulalter empirisch somatometrisch feststellbare Gesetzlichkeit der Wachstumsbeziehung zwischen Lineargewicht und Stammlänge kommt dadurch zum Ausdruck, daß in Abb. 1 die Kurve längs der Trendgeraden Tr verläuft. Die Abweichungen von der Trendgeraden sind in diesem Zeitraum so gering, daß sie durch eine Änderung des mittleren Sitzhöhenwertes um weniger als 3 mm behebbar sind. Wenn das Wachstum eines Kindes genau nach den Mittelwerten verlaufen würde, dann wäre es im Individualfall praktisch unmöglich, solche kleinen Abweichungen wegen des viel größeren Meßfehlers durch Messungen kritisch gesichert festzustellen, und es ist auch unmöglich, daß eine Änderung der Sitzhöhe um 3 mm einen Einfluß auf den somatoskopisch intuitiven Eindruck von der Körperform hat. Daher drückt vom praktischen Standpunkt aus die mathematische Gleichung der Trendgeraden formelmäßig die (empirisch) gesetzliche Beziehung zwischen Gewicht und Stammlänge im Kleinkind- und Schulalter mit vollkommen hinreichender Genauigkeit aus.

Wenn nun $g(t)$ und $s(t)$ die Werte von Gewicht und Stammlänge im Alter t Jahre bedeuten, so ist die Gleichung der Trendgeraden in der mathematisch allgemeinen Form

$$\frac{y(t) - y(2)}{x(t) - x(2)} = \frac{\sqrt[3]{g(t)} - \sqrt[3]{g(2)}}{s(t) - s(2)} = K = \text{konstant} \qquad (1)$$

darstellbar. Dies ist die in jedem Schulbuch im Abschnitt „Analytische Geometrie" abgeleitete Gleichung einer Geraden, wenn von ihr ein Punkt (hier der Punkt mit den Koordinaten $x(2)$, $y(2)$) und die Steigung K gegeben ist[1].

Die Differenz $\sqrt[3]{g(t)} - \sqrt[3]{g(2)}$ mißt die vom Alter 2 Jahre ab erfolgte gesamte Wachstumsleistung nach der Zunahme des Lineargewichts und die Zunahme $s(t) - s(2)$ kontrolliert den im gleichen Zeitraum auf die Stammlänge entfallenden Anteil vom gesamten Massenansatz. Die

[1] Man beachte, daß in Abb. 1 die einfache kartesische Ordinate $y(t)$ den Wert von $\sqrt[3]{g(t)}$ wiedergibt.

durch Gl. (1) dargestellte empirisch somatometrische Wachstumsbeziehung zwischen Lineargewicht und Stammlänge kann daher auch so interpretiert werden, daß die vom Alter 2 Jahre ab erfolgende gesamte Wachstumstätigkeit sich in der Weise auf die Körpermaße verteilt, daß bis zum Pubertätsbeginn auf die Stammlänge ein prozentual konstant bleibender Anteil entfällt. Biologisch neutral ausgedrückt besagt die durch Gl. (1) dargestellte Gesetzmäßigkeit, daß das Verhältnis aus den vom Alter 2 Jahre bis zum Alter t Jahre genommenen *durchschnittlichen Wachstumsgeschwindigkeiten* von Lineargewicht und Stammlänge konstant bleibt, wenn t von 3—13 Jahre läuft.

Wie bereits festgestellt, gilt diese einfache (empirische mittlere) Gesetzmäßigkeit nicht schon von der Geburt oder von der Beendigung des 1. Trimenon an, weil sich ihr im Säuglingsalter der besondere Verlauf des ECF-Gehalts überlagert. Diese Feststellung ist ein wichtiger Hinweis für die zweckmäßigste mathematische Technik der Analyse somatometrischer Wachstumserhebungen, denn sie liefert ein konkretes Beispiel dafür, daß die von V. BERTALANFFY in den Vordergrund gerückte und als „dynamisch morphologisch" bezeichnete Betrachtungsweise des Wachstums ein bestgeeignetes Verfahren zum Auffinden der mathematischen Gesetzlichkeit der Formwandlung ist. Zur Erklärung dieses Vorgehens sei V. BERTALANFFY selbst zitiert:

„Die Formwandlungen, die ein Organismus durchläuft, sind in wesentlichem Ausmaße bedingt durch das Verhältnis der Wachstumsgeschwindigkeiten der einzelnen Organe. So sind die Körperproportionen weitgehend ein Produkt der Wachstumsgeschwindigkeiten nach den verschiedenen Raumrichtungen." — „Gelingt es uns, mathematische Gesetze für das Verhältnis der Wachstumsgeschwindigkeiten und damit für die während und durch das Wachstum erfolgenden Formwandlungen aufzustellen, so ist damit bewiesen, daß die Formgestaltung, mit das größte Problem im Bereich des Organischen, entgegen weitverbreiteter Auffassung quantitativer Analyse zugänglich ist. Die organische Form erscheint so als Ausdruck eines Gefüges von Wachstumsgeschwindigkeiten und wird damit einer dynamischen Morphologie erschlossen."

Die Behauptung von V. BERTALANFFY läuft also — stark simplifiziert ausgedrückt — darauf hinaus, daß man *zur Eruierung der Gesetzmäßigkeit einer Formwandlung primär nicht Indexzahlen aus den absoluten Körpermaßen, sondern aus den Wachstumsgeschwindigkeiten der Körpermaße* betrachten müsse. Die Gl. (1) zeigt z. B., daß an Stelle des einfachen Proportionalindex aus Lineargewicht und Stammlänge, $\frac{\sqrt[3]{g(t)}}{s(t)}$, der bis auf den Faktor 100 den von V. PIRQUET vorgeschlagenen Pelidisi-Index darstellt, das Proportionsverhältnis aus den vom Alter 2 Jahre ab genommenen Zunahmen von Lineargewicht und Stammlänge untersucht werden muß, um die Gesetzlichkeit der Körperfüllenentwicklung im Kleinkind- und Schulalter zu fassen.

Als demonstrative numerische Ergänzung hierzu bringt die folgende Tabelle die Verläufe des Pelidisi-Index nach der Trendgeraden *Tr*[1] und nach den Mittelwertangaben von FALKNER und STUART u. STEVENSON.

Tabelle. *Altersverlauf des Pelidisi-Index*

	Alter (Monate)								
	1	3	6	9	12	18	24	30	36
1 Tr.	4,03	4,08	4,13	4,17	4,19	4,21	4,24	4,26	4,27
2 Fa.	4,55	4,62	4,60	4,58	4,54	4,51	4,41	4,33	—
3 St.	—	—	4,38	—	4,44	4,37	4,31	4,30	4,27
	Alter (Jahre)								
	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1 Tr.	4,28	4,30	4,31	4,32	4,33	4,34	4,35	4,36	4,37
3 St.	4,25	4,25	4,30	4,31	4,31	4,32	4,33	4,36	4,37

1. Nach dem Trendverlauf (Tr) in Abb. 1, 2. nach den Mittelwertangaben von FALKNER (Fa) und 3. nach denen von STUART u. STEVENSON (St).

Aus diesen Zahlen geht hervor, daß der nach den eigentlichen Mittelwerten berechnete Pelidisi-Index in den ersten 9 Monaten um rund 10% über den aus dem Trend *Tr* sich ergebenden Werten liegt, mit 24 Monaten ist er nur noch um 2—5% größer und von 3—12 Jahren beträgt seine Abweichung nicht mehr als 1%. Sein Verlauf von 3—12 Jahren ist also eine mathematisch notwendige Folge der durch Gl. (1) ausgedrückten Gesetzlichkeit der Körperfüllenentwicklung. Dies zeigt, wie im Sinne der dynamischen Morphologie die Formwandlung aus einer im „Gefüge der Wachstumsgeschwindigkeiten" festgestellten Gesetzmäßigkeit erklärbar ist.

Weil sich das Körpergewicht im Säuglingsalter durch den hohen ECF-Gehalt auszeichnet, müssen alle klinisch diagnostischen Richtlinien und pädiatrischen Fragen, die direkt oder indirekt auf das Körpergewicht und seinen gesetzmäßigen Verlauf Bezug nehmen, für das Säuglingsalter auf ihre Zulänglichkeit hin besonders diskutiert werden. Entweder ist der ECF-Gehalt, den der Säugling mehr als das Kleinkind besitzt, als ein Störungsglied vom Gesamtgewicht abzuziehen, um die „richtige Bezugsgröße" zu erhalten, oder der ECF-Gehalt selbst ist die richtige Bezugszahl.

Die zitierte Untersuchung von BURMEISTER ist ein Beispiel einer Anwendung dieser Einsicht auf das Problem der „richtigen" Grundumsatzbestimmung im Säuglingsalter. Analog müßte z. B. auch die Zulänglichkeit der Berechnung des sogenannten Energiequotienten, die ebenfalls das Körpergewicht als Ausgangswert benutzt, nachgeprüft werden.

Nach der bei somatometrischen Wachstumsuntersuchungen zu beobachtenden großen individuellen Variabilität im Wachstumsablauf von Körpergewicht und

[1] Die Gl. (1) der Trendgeraden lautet, auf die einfachste Form gebracht,

$$\sqrt[3]{g\,(t)} = 0{,}0463\,s(t) - 0{,}21\,.$$

Zu jedem Wert $s(t)$ läßt sich hiernach der auf der Trendgeraden liegende Wert des Lineargewichts und somit der zugehörige Wert des Pelidisi-Index errechnen.

-länge ist mit größter Wahrscheinlichkeit zu erwarten, daß die Senkung des ECF-Gehalts ebenfalls individuell sehr variabel, bei einem Kind langsamer, beim andern schneller, bald früher und bald später erfolgt. Da die Senkung des ECF-Gehalts im Säuglingsalter rund 25% des Gesamtgewichts beträgt, müssen durch eine solche Variabilität numerisch erhebliche Unterschiede zustande kommen. Dadurch entsteht dann im Individualfall eine erhebliche Unsicherheit, ob z. B. der Gewichtsverlauf im Vergleich zum Längenverlauf wirklich einen Einblick in den eigentlichen Massenansatz gewährt oder ob eine Täuschung durch eine individuell schnellere oder langsamere Senkung des ECF-Gehalts vorliegt.

Zusammenfassung

Die Untersuchung der Entwicklung der sogenannten Körperfülle nach dem Verlauf des Lineargewichts in Abhängigkeit von der Stammlänge ergibt nach den Mittelwerten aus der Durchschnittsbevölkerung in der üblichen absoluten graphischen Darstellung eine Kurve, die von 2 bis 13 Jahre geradlinig verläuft. In den 1. beiden Lebensjahren weicht die Kurve in der Weise vom Trend des späteren geradlinigen Verlaufs ab, daß eine erheblichere „Überfülle" des Säuglings im Vergleich zum Kleinkind zu konstatieren ist. Andererseits beträgt der Gehalt des Körpergewichts an extracellulärem Flüssigkeitsvolumen (ECF) zu Beginn des Säuglingsalters rund 45%, im 2. Lebensjahr rund 25% und bleibt dann praktisch konstant. Bringt man vom Körpergewicht die 20% ECF-Gehalt in Abzug, die der Säugling mehr als das Kleinkind besitzt, dann verschwindet die auf somatometrischem Wege konstatierbare „Überfülle" des Säuglings.

Hieraus folgt 1., daß die relativ große Körperfülle des Säuglings in der Hauptsache auf den hohen ECF-Gehalt des Körpers im Säuglingsalter zurückgeht. 2. ist der besondere Verlauf des ECF-Gehaltes auch der biologische Hauptgrund dafür, warum die einfache empirische Gesetzlichkeit der Entwicklung der Körperfülle, wie sie durch den vom Alter 2 Jahre ab geradlinigen Kurvenverlauf zum Ausdruck kommt, nicht schon früher, von Geburt an oder mit Beendigung des 1. Trimenon beginnt.

Diese Befunde können einmal als eine erneute Bestätigung der Ausführungen von PORTMANN interpretiert werden, nach denen beim Menschen die „eigentlich noch embryonale Wachstumsform" erst mit Beginn des Kleinkindalters beendet ist. In methodischer Hinsicht geben sie weiter ein konkretes Beispiel dafür ab, daß die von v. BERTALANFFY als „dynamisch morphologisch" bezeichnete Wachstumsanalyse nach dem Verhältnis der Wachstumsgeschwindigkeiten der Körpermaße ein bestgeeignetes Verfahren zur Eruierung der Gesetzlichkeit der Formwandlung eines wachsenden Organismus ist. In klinischer Hinsicht stellen diese Befunde den allgemeinen Nachweis dafür dar, daß bei allen pädiatrischen Fragen, die in irgendeiner Weise auf das Körpergewicht und seine Wachstumsgesetzlichkeit Bezug nehmen, stets auf den besonderen Verlauf des

ECF-Gehalts im Säuglingsalter als einer möglichen wichtigen Korrekturgröße zum Körpergewicht kritisch eingegangen werden muß.

Literatur

Bertalanffy, L. v.: Theoretische Biologie, Bd. 2. Berlin: Borntraeger 1942.

Burmeister, W.: Über eine neue Bezugsgröße im Säuglings- und Kindesalter. Ann. paediat. (Basel) **191**, 236 (1958).

Falkner, F.: Some physical measurements in the first three years of life. Arch. Dis. Childh. **33**, 167 (1958).

Portmann, A.: Biologische Fragmente zu einer Lehre vom Menschen. Basel: Karger 1951.

Portmann, A.: Zoologie und das neue Bild vom Menschen. Hamburg: Rohwolt 1956.

Scholz, E.: Das individuelle Sollwachstum von Körpergewicht und Körperlänge im Kleinkind- und Schulalter. Z. Kinderheilk. **79**, 94 (1957).

Scholz, Ch., u. E. Scholz: Wachstumsdynamische Beobachtungen zum individuell accelerierten und retardierten Körperlängenwachstum in den ersten 6 Lebensjahren. Ann. paediat. (Basel) **195** (1960).

Stuart, H. S., u. S. Stevenson: Zit. n. Wissenschaftliche Tabellen der Geigy A.G., Basel 1953.

Dr. Edmund Scholz, Berlin W 30, Lindauer Straße 9

Zeitschrift für Kinderheilkunde 84, 422—434 (1960)

Aus der Kardio-Respiratorischen Forschungsgemeinschaft an der Universität Turku (Finnland), dem Physiologischen Institut (Leitung: Prof. Dr. K. Hartiala) und der Kinderklinik (Leitung: Prof. Dr. T. Salmi)

Die Veränderungen im Blutkreislauf und in der Atmung bei der Geburt

Von

Tuomas Peltonen und Leo Hirvonen

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 21. Juni 1960)

Der Blutkreislauf des Embryos unterscheidet sich von dem des ausgetragenen Menschen durch zwei Merkmale; das Blut muß vom und zum Mutterkuchen laufen, ferner ist die Blutströmung in den noch nicht arbeitenden Lungen gering. Demgemäß ist der embryonale Blutkreislauf durch bestimmte zusätzliche Blutwege gekennzeichnet: die Nabeladern, den Ductus venosus Arantii, das Foramen ovale, den Ductus arteriosus Botalli und die arteriovenösen Anastomosen in den Lungen. Im Folgenden geben wir außer einer Übersicht über das einschlägige Schrifttum einen Bericht über eigene im Verlauf von 3 Jahren angestellte Versuche.

Ductus venosus

In die Lehrbücher ist die Auffassung (Barcroft, 1936) eingegangen, daß der Ductus venosus die ganze Embryonalzeit über offen sei und sich dann bei der Geburt schließe. Der Ductus venosus ist mit einem Sphincter-system ausgestattet, das die Menge des durchströmenden Blutes gemäß der Blutströmung zum Herzen hin („venous return") aktiv regulieren könnte (Reynolds 1954, Dawes 1958). Die Innervation erfolgt nach Barron (1942) durch den N. vagus, eine Feststellung, die von Reynolds (1954) bestätigt worden ist.

Nach der Auffassung von Barclay, Franklin u. Prichard (1942) erfolgt wenige Minuten nach der Geburt eine Zusammenziehung des Sphincters und der Ductus venosus schließt sich funktionell. Die anatomische Schließung tritt bei Lämmern erst Tage oder Wochen später ein (Scammon u. Morris 1918). Aber bei den Tieren können auch ganz andere Verhältnisse vorliegen. So bildet sich beim Pferd und beim Schwein überhaupt kein Ductus venosus heraus (Hamilton u. a. 1956). Für neugeborene Ferkel konnten wir das durch Angiogramme der V. umbili-

calis bestätigen. Alles in das Portasystem einlaufende Blut gelangt in den Blutkreislauf der Leber. Demgegenüber macht bei Hunden, Lämmern und menschlichen Neugeborenen ein in die V. umbilicalis gespritztes Kontrastmittel außer den Nabelgefäßen auch den Ductus venosus sichtbar (Abb. 1 u. 2). Wir haben 12 Kindern im Alter zwischen 30 min und 12 Tagen Kontrastmaterial in die V. umbilicalis gespritzt und beobachtet, daß bei allen der Ductus venosus offen stand. Immerhin scheint die Menge des hindurchlaufenden Blutes mit fortschreitendem Alter innerhalb dieses Zeitraums abzunehmen.

Abb. 1. Der venöse Nabelblutkreislauf bei Neugeborenen verschiedener Arten. — *B* Ferkel: kein Ductus venosus sichtbar. — *A* Hundewelpe, *C* Menschliches Kind: Außer den Adern der Leber ist der Ductus venosus zu erkennen

In den V. cavae strömt das Blut heftig während der Kammersystole zum Herzen hin und während der Kammerdiastole zur Peripherie hin (Abb. 2). Röntgenkinematographisch läßt sich dieser Vorgang besonders anschaulich darstellen (Hirvonen u. a. 1959). Eine retrograde Strömung zum Ductus venosus zeigte sich dabei nicht. Beim neugeborenen Kind wird bei Einspritzung von Kontrastmaterial in die V. umbilicalis eine pulsende venöse Strömung in der V. cava sichtbar. Das durch den Ductus venosus gelaufene Kontrastmaterial gelangt während der Diastole in die retrograde Strömung der V. cava.

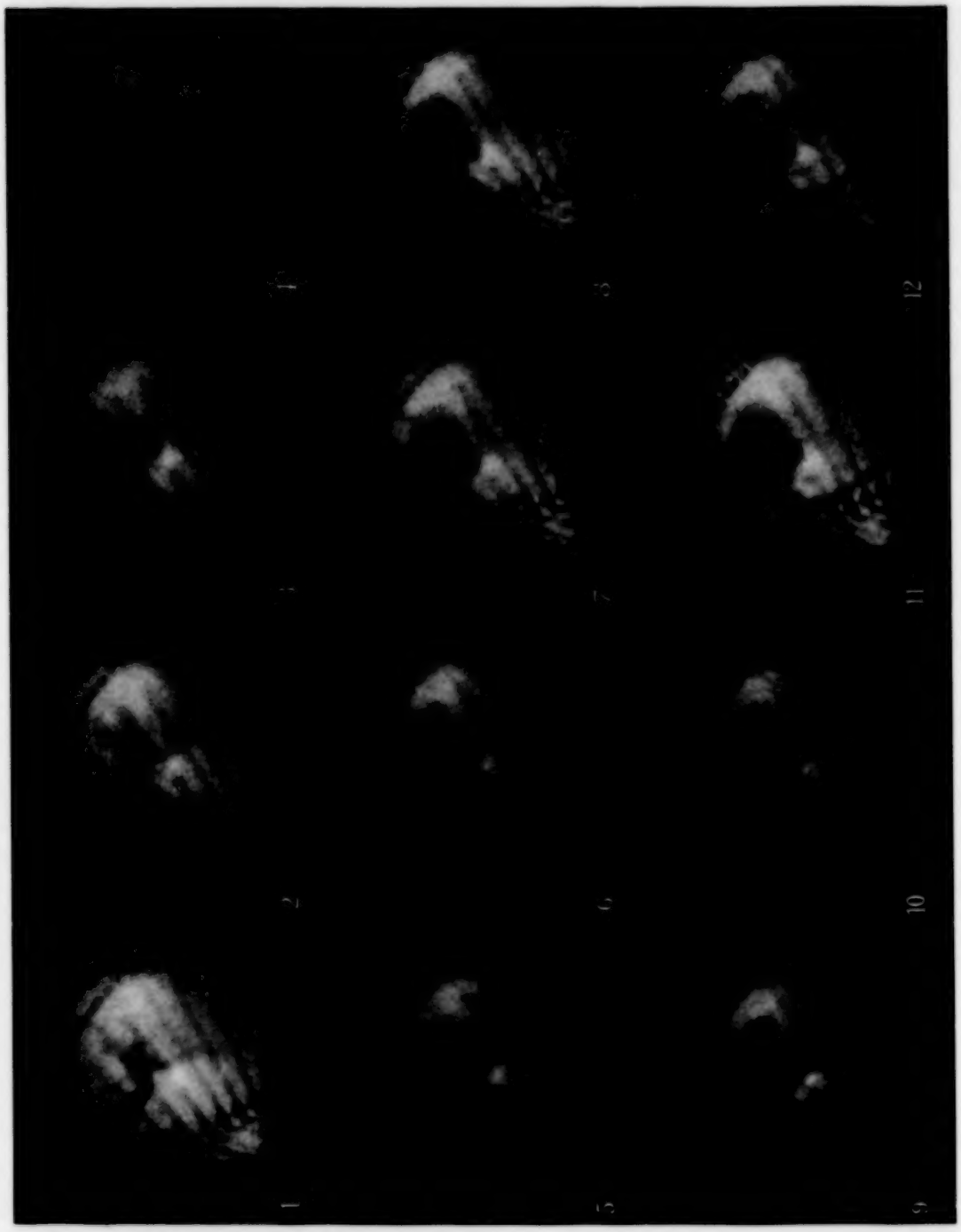
Die pulsende venöse Strömung im Ductus venosus und in den hinter ihm gelegenen prähepatischen Venen blieb aus, so lange der Nabelblutkreislauf unangetastet war, und ebenso, wenn das Kontrastmaterial in die V. umbilicalis geführt wurde. Wir haben beim neugeborenen Kind über die Nabelvene einen Blutdruck in der V. porta von im Durchschnitt 15 mm Hg gemessen, gegenüber einem Blutdruck im rechten Vorhof von — 3 bis + 6 mm Hg. Unsere Beobachtungen machen wahrscheinlich, daß es eine Blutbewegung von den V. portae zur unteren V. cava über den Ductus venosus ohne Berührung der Leber noch nach der Geburt gibt.

Foramen ovale

BARCLAY u. a. (1944) haben festgestellt, daß das Foramen ovale nicht, wie meist gesagt wird, zwischen den beiden Vorhöfen liegt, sondern zwischen dem linken Vorhof und der unteren V. cava. Damit haben sie eine Entdeckung wiederholt, die WOLFF schon im 18. Jahrhundert gemacht hatte, die aber in Vergessenheit geraten war. Angiokardiogramme, die wir an einem in utero kanülisierten Schafembryo bei voll arbeitendem Nabelblutkreislauf von unten her vorgenommen haben, zeigen, daß das Kontrastmaterial sich an der Crista dividens so teilt, daß der größere Teil des linken Vorhofs zuläuft (HIRVONEN u. a. 1959). Auch in der Abb. 2 wird diese Strömung gesehen. Entsprechende Untersuchungen am menschlichen Embryo sind zum ersten Male von LIND u. WEGELIUS (1949, 1954) vorgenommen worden; dabei trat als Blutscheide zur Crista dividens noch die Valvula Eustachii hinzu (JÄYKKÄ 1956, 1959). Früher wurde viel die Vereinigung der Blutströme der oberen und der unteren V. cava erwogen (POHLMAN 1907, KELLOG 1930), jetzt hat sich aber die Vorstellung von einem zur Hauptsache getrennten Lauf der beiden Ströme, die auch schon von den anatomischen Verhältnissen nahegelegt wird, allgemein durchgesetzt. Abb. 3 zeigt Angiokardiogramme an einem in utero kanülisierten Schafembryo bis voll arbeitenden Nabelblutkreislauf von oben her vorgenommen. Dabei dominiert die Strömung durch das rechte Herz.

Das Foramen ovale wird begrenzt von einer dünnen Muskelklappe, die sich bei Kammersystole durch Zusammenziehung öffnet (DAWES 1958). Das ist

Abb. 2. Ein mit Kaiserschnitt geborenes Lamm in Seitenprojektion. Das Kontrastmaterial ist vor dem ersten Atemzug in die Nabelvene gespritzt worden. — A Das KM ist durch den Ductus venosus in die V. cava caudalis gelangt. — B Ein Teil KM ist vom Foramen ovale in die linke Vorkammer gewandert. — C Die Hauptmenge des KM befindet sich in der linken Herzhälfte. Die Sichtbarkeit der Leberadern hat zugenommen. — D Das KM erreicht die Aorta und die Schädelarterien. Eine kleine Menge KM im Anfang der A. pulmonalis. — E Die Bögen der A. pulmonalis werden sichtbar. — F — I Die im Text beschriebene pulsierende Strömung der V. cava caudalis in ihren verschiedenen Phasen. Man beachte den Schatten der V. cava caudalis an der Kaudalseite der Verbindungsstelle mit dem Ductus venosus. Der Hauptteil des caudalgerichteten Arterienblutes fließt in die A. umbilicalis. Die Füllung der Lungenadern nimmt zu



ein passendes Gegenstück zu der von uns beobachteten Blutströmung zum Herzen hin in der V. cava während der Kammersystole (s. o.). PATTEN hat in seinem Lehrbuch der Embryologie (1947) die Schließung des Foramen ovale auf eine Drucksteigerung im linken Vorhof beim Einsetzen des Lungenblutkreislaufs zurückgeführt. DAWES (1958) hat außerdem auf das Absinken des Blutdrucks in der V. cava und infolgedessen im rechten Vorhof nach der Abbindung der Nabelschnur hin-

Abb. 3. Ein in utero katheterisiertes Lamm. Das Kontrastmaterial ist vorm ersten Atemzug in die V. cava cranialis gespritzt worden. Aufnahme mit der Arriflex-Kamera in der Geschwindigkeit 44 Bilder/sec. Schon in Fig. 3 hat das Kontrastmaterial vom Ductus arteriosus her die Aorta erreicht. Die Beschattung der Aorta nimmt zu und erreicht ihren Höhepunkt in Fig. 7. Dann hellt sich die Aorta wieder auf durch die Blutströmung von der linken Kammer her. In Fig. 11 stößt Kontrastmaterial von der linken Kammer in die Aorta hinüber. Die Lungenadern heben sich erst in den letzten Bildern schwach ab

gewiesen. Wir haben Angiokardiogramme von unten her an Schafembryonen vorgenommen, nämlich vergleichsweise in den 3 Stadien: bei voll arbeitendem Nabelblutkreislauf, nach Abbindung der Nabelschnur und schließlich nach Einsetzen der Lungenatmung bei abgebundener Nabelschnur. Nach dem Zeugnis dieser Angiokardiogramme können wir sagen, daß die Schließung des Foramen ovale bei der Geburt kein momentaner Vorgang ist.

Das Foramen ovale schließt sich nennenswert erst dann, wenn die Blutströmung von den Lungen her ausreicht, um den Blutbedarf des großen Kreislaufs sicher zu decken. Der Shunt von rechts nach links im Foramen ovale hört noch nicht beim ersten Atemzug auf, weil er dem großen Kreislauf die Blutmenge sicherstellen muß, die dieser für die Aufrechterhaltung des notwendigen arteriellen Blutdrucks braucht. Erst dann wird der Shunt geringfügig, erhält sich als solcher aber die ganze Neugeborenenzeit hindurch.

Ein gleiches Zeugnis legen unsere Nabelangiokardiogramme von menschlichen Neugeborenen ab, bei denen noch im Alter von 13 Tagen ein Einströmen von Kontrastmaterial in den linken Vorhof zu beobachten war. Beim Ferkel von einigen Tagen Lebensalter ist die offene Foramen ovale auch daran zu erkennen, daß sich ein Herzkatheter mühelos von dem rechten Vorhof durch das Foramen hindurch in die linke Herzhälfte führen läßt. Auch beim Hundewelpen haben wir noch 3 Tage nach der Geburt ein Einströmen von Kontrastmaterial von der V. cava caudalis her in den linken Vorhof beobachtet.

Ductus arteriosus Botalli

Nach Dawes (1958) hat der fetale Ductus Botalli das Maß des Pulmonalisstammes oder der Aorta descendens. Schon vor mehr als 100 Jahren hat Virchow (1856) den Ductus Botalli als ein mit Muskeln behaftetes dickwandiges Blutgefäß beschrieben, dessen Schließung durch Muskelzusammenziehung bewirkt wird. Die frühere Auffassung, daß sich der Ductus Botalli im Augenblick der Geburt rasch und endgültig schließe, erwies sich bei röntgenkinematographischer Untersuchung als irrig. So konnten Lind u. Wegelius (1954) am Ductus Botalli des Neugeborenen periodische Lumenwechsel beobachten. Sciacca u. Condorelli (1960) wurden von histologischen und angiokardiographischen Beobachtungen am Meerschweinchenembryo zu der Erkenntnis geführt, daß sich die Veränderungen am Ductus Botalli langsam über die embryonale Endzeit hinziehen, wobei der Blutdurchlauf durch den Ductus immer geringer wird, während der Lungenblutkreislauf zunimmt. Sie sehen die Involution des Ductus Botalli als einen inneren Vorgang, der von den Funktionsveränderungen des Geburtsgeschehens nicht beeinflußt wird.

In unsern eigenen Versuchen haben wir einem Ferkel Sauerstoff in die A. pulmonalis gespritzt und im geöffneten Thorax das Verhalten des Ductus Botalli verfolgt; dabei folgten auf jede Sauerstoffgabe deutlich sichtbare kurze Zusammenziehungen. Oxymetrische Untersuchungen bei Katheterisierung des Herzens ließen Adams u. Lind (1957) beim neugeborenen Menschen eine Blutbewegung von der Aorta durch den Ductus Botalli zur A. pulmonalis erkennen. Gleiche Umkehrungen der Bewegungsrichtung wurden bei Kälbern und Schafen (Amoroso u. a. 1958) sowie bei Ziegen und Hunden (Handler 1956) beoachtet. Born u. a.

(1954) haben den Ductus Botalli beim Neugeborenen zugeschnürt und für die Zeit der Sperre ein Absinken der Sauerstoffsättigung im peripheren Blutkreislauf festgestellt; bei Freigabe des Ductus erhielt die Sauerstoffsättigung wieder ihren normalen Wert. So wird uns das Vorhandensein eines offenen Ductus Botalli beim Neugeborenen mit einer wichtigen Funktion in der Regulierung des Lungenblutkreislaufs zur Gewißheit. Diese Annahme findet Bestätigung durch 3 Phonokardiogramme, die wir bei neugeborenen Lämmern aufgenommen haben. In allen 3 Fällen hielt das Phonokardiogramm im Normalzustand einen auch mit dem Ohr wahrnehmbaren Nebenschall fest, der schwächer wurde oder verschwand, wenn dem Tier 100prozentiger Sauerstoff gegeben worden war, und stärker wurde, wenn das Tier mit 10prozentigem Sauerstoff asphyktisch gemacht worden war.

Bei der Angiokardiographie von der V. cava cranialis her bei in utero katheterisierten Schafsembryonen mit voll arbeitendem Nabelkreislauf beobachteten wir, daß das in die A. pulmonalis gelangende Kontrastmaterial nur pulsend in die Aorta weiterwanderte und in den Blutkreislauf der linken Seite einmündete (Abb. 3). Gleiche Beobachtungen haben wir bei menschlichen Embryonen gemacht; dort aber war der Nabelblutkreislauf abgebrochen, während die Atmung noch nicht begonnen hatte, und auch sonst lag eine Zwischenstufe von prä- und postnatalem Blutkreislauf vor. Bei den Schafen schloß sich der Ductus Botalli im allgemeinen nach den ersten spontanen Atemzügen. Die Verknüpfung mit dem Anfang der Atmung scheint bei der Schließung des Ductus Botalli enger zu sein als bei der des Foramen ovale. Die Schließung des Ductus Botalli ist jedoch, wie von vielen Seiten festgestellt worden ist, kein endgültiger Vorgang. Bei einigen Ferkeln eines oder zweier Lebenstage haben wir das Kontrastmaterial sowohl von links nach rechts als auch von rechts nach links wandern sehen. Beim Menschen ist es kaum anders. Oxymetrische Bestimmungen an schlafenden Kindern haben eine Blutströmung von links nach rechts zu erkennen gegeben (Adams u. Lind 1957); aber Eldrige u. Huldghen (1955), die im Blut des Fußes eine geringere Sauerstoffsättigung gefunden haben als in dem der Hand, schließen aus dieser Beobachtung auf einen Rechts-Links-Shunt des Ductus Botalli. Wir haben diese Untersuchungen bei Neugeborenen wiederholt und dabei die Blutproben nach Hyperämisierung der Fingerkuppe und der Ferse entnommen, während wir uns für die Bestimmung der Sauerstoffsättigung des spektrophotometrischen Verfahrens von Nahas (1951) bedienten. Gewiß überwiegen die Fälle mit größerer Sauerstoffsättigung in der Hand; aber die Unterschiede sind nur gering und auch Fälle mit größerer Sauerstoffsättigung im Fuß kommen vor, so daß erst eine sehr große Zahl von Fällen eine Auswertung erlauben würde. Die den Feststellungen von Adams u. Lind (1957) widersprechenden Befunde bei Eldridge u. Hultghen (1955) und bei uns lassen sich vielleicht auf das Widerstreben und auf das Schreien der Kinder bei der Entnahme

des Blutes zurückführen, das die pulmonalen Blutdruckwerte emportreibt und eine ähnliche Lage wie in den Valsalvanversuchen schafft.

Die Shuntumkehrungen beim Neugeborenen sind sicher eine Folge des hohen pulmonalen Blutdrucks. Bei 8 Kindern im Alter von 1—38 Std fanden wir einen Pulmonaldruck von im Durchschnitt 46 mm Hg (32—66), bei 5 neugeborenen Ferkeln einen solchen von im Durchschnitt 48 mm Hg (27—63), alles im Vergleich zu fortgeschrittenem Alter recht hohe Werte. Entsprechend betrug der Aortendruck bei 6 neugeborenen Ferkeln 78 mm Hg (68—90). So drängt sich die Vermutung auf, daß der Shunt des Ductus Botalli in normalen Verhältnissen von links nach rechts läuft, aber durch pulmonalen Druckanstieg nach Anstrengung umgekehrt werden kann, da andererseits z. B. das Weinen bei einem Kind unter 4 Lebenstagen den Aortendruck nicht steigert (Young u. Holland 1958).

Die Aerisation der Alveolen und die Füllung der Lungencapillaren in ihrer gegenseitigen Abhängigkeit

v. Hayeck (1953) nennt zwei Querverbindungen zwischen der A. pulmonalis und der Venenseite. Die eine laufe von der A. pulmonalis zur Venenplexus im Bereich der Bronchien; eine zweite sei in den Riesencapillaren gegeben, die subpleural von der A. pulmonalis zur Venenseite hinüberführen. Bei den Embryonen liegen die Capillaren außerhalb des Blutkreislaufs. In den embryonalen Angien bleibt der Lungenbereich frei von Kontrastmaterial, auch ins Blut gespritzte Tusche berührt ihn nicht (Peltonen u. a. 1959). Anderseits wissen wir, daß der Lungenblutkreislauf zu Ende der embryonalen Zeit merkbar auflebt (Sciacca u. Condorelli 1960). Wenn sich die Lungen mit Luft füllen, öffnen sich gleichzeitig die Capillaren und die Lungen beginnen ihre sauerstoffliefernde Tätigkeit. Es fragt sich, welcher Vorgang am Anfang steht, die Öffnung der Alveolen oder die der Capillaren. Reynolds (1956) sieht in der Öffnung der Capillaren einen passiven Vorgang und tatsächlich können wir beim Embryo durch Zuführung von Luft von außen die pulmonale Strömung steigern und den vascularen Widerstand mindern (Dawes u. a. 1953). Avery u. a. (1959) schließen sich der Auffassung von Reynolds an, während Jäykkä (1956) die Füllung der Lungencapillaren als den primären Vorgang ansieht und die Dehnung der Lungen beim ersten Atemzug als eine erektive Expansion auffaßt. Diese letztere Deutung ist schon im vorigen Jahrhundert von Liebermann (1872) und von Hoggan (1872) vorgetragen und von v. Basch (1891) durch weitere Versuche gestützt worden; Rappaport (1954) hat, ohne Hinzufügung eigener Versuche im gleichen Sinn geschrieben.

Jäykkä (1956) gründet seine Hypothese auf einen Versuch mit der Einspritzung von Macrodexlösung in die A. pulmonalis beim menschlichen Embryo. Die mit Druck eingespritzte Lösung füllt und spannt die leer gewesenenen Capillaren, die dann ihrerseits die Alveolen öffnen und in ihnen einen Sog erzeugen. In der embryonalen Zeit versperren epitheloide Zellen den Blutweg zu den Capillaren und verhindern das Zustande-

kommen der Erektion (v. Hayeck 1953). Diese Hypothese hat in den letzten Jahren mehrfache Zustimmung erhalten (Karlberg 1957; Bonham Carter 1957; Adams u. a. 1958). Auch die Gruppe Avery (1959) berichtet in ihrer Entgegnung auf Jäykkä über einen Versuch mit ähnlichem Ergebnis: die Erzeugung hohen Druckes in der A. pulmonalis bewirkte auch in den Atmungswegen einen Druck von — 4 cm H_2O.

Die Gruppe Lind, Peltonen, Törnwall, Wegelius (1959) hat zur Aufhellung der Frage die Veränderungen des Thoraxstatus während des ersten Atemzuges röntgenkinematographisch festgehalten. Der Film offenbart, daß die Atembewegungen schon ohne Aeration einsetzen. Die ersten Zeichen von Luft erscheinen in den peripheren Teilen, während der endgültige Aerationsvorgang gern links unten beginnt und dann explosionsartiges Gepräge annimmt.

Wir haben auch mit der Odelca-Röntgenapparatur und Rapidex-Kamera den ersten Atemzug verfolgt und 6 Bilder in der Sekunde erhalten, deren Befund mit dem des Kinoröntgenfilms übereinstimmt. In vielen Fällen scheinen sich die Lungen bei den Ausatmungen nach dem ersten Atemzug wieder vollständig von Luft zu entleeren, so daß die Umrisse des Zwerchfells und des Herzens im Schatten der atelektatischen Lunge verschwinden; in diesen Fällen hat das Kind gewissermaßen mehrere „erste Atemzüge". In andern Fällen bleibt jedoch schon nach dem allerersten Atemzug ein feststellbares Luftresiduum zurück. Karlberg (1959) ist bei Bestimmung der für den ersten Atemzug notwendigen Luftmenge zu einem gleichen Ergebnis gelangt. Das Luftresiduum nach dem ersten Atemzug betrug bei den meisten Neugeborenen rd. 20—30 ml, war aber bei einigen ganz gering oder überhaupt nicht feststellbar.

Weiterhin haben wir einem Hundewelpen dicht vorm Einsetzen der Atmung Kontrastmaterial in die Bronchien gespritzt und gefunden, daß dieses auch bei ihm zunächst in den Abschnitt links unten wandert, in dem beim neugeborenen Menschen am häufigsten die endgültige Aeration anfängt. Das erklärt sich aus der größeren Beweglichkeit des Zwerchfells nach links als nach rechts hin, d. h. aus dessen Bewegungsbehinderung rechts durch die Leber (Abb. 4).

Als hemmendes Moment, das der Aeration entgegenwirkt, müssen die Oberflächenspannungen in Betracht gezogen werden (Avery u. a. 1959). Hier handelt es sich um Kräfte bedeutenden Ausmaßes, kann doch der negative Druck im Thorax über — 30 mm Hg hinausgehen (Dawes u. a. 1953), und der Röntgenfilm zeigt auch, daß es oft zahlreicher Atembewegungen bedarf, bis die Aeration einsetzt. Da verlockt es, in der „Capillarerektion" Jäykkäs eine Maßnahme zur Minderung der adhesiven Kräfte zu sehen. In diesem Fall würde die Capillarfüllung die Formen der gegeneinander gedrückten Alveolenwände ändern und so die Herbeiführung des Lufteintritts, durch Sog von den Atembewegungen und durch Druck von der Außenluft her, zusätzlich erleichtern. Für diese Auffassung spricht auch die Ablaufrichtung bei der Aerisation, d. h. der Umstand,

daß sich zuerst die peripheren Teile der Lunge mit ihren großen Alveolen (v. HAYECK 1953) füllen und erst danach die zentralen Teile mit ihren kleineren Alveolen; denn die Oberflächenspannung muß in den kleinen Alveolen stärker sein als in den großen (AVERY u. a. 1959).

In diesem Zusammenhang sei an die Beobachtungen WILSONS (1954) an Kaninchen erinnert, die mit nichtdurchschnittener Nabelschnur unter

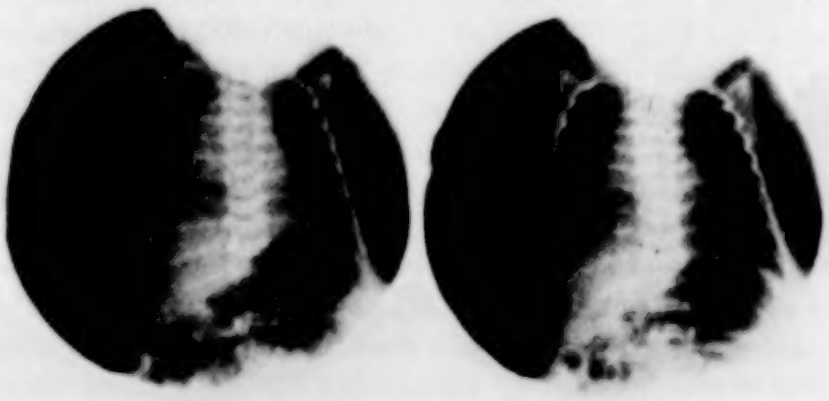


Abb. 4. Die Stellung des Zwerchfells während der Exspiration (links) und Inspiration. Bemerke die größere Beweglichkeit des linken Zwerchfells

Wasser geboren wurden. Die Tiere vollführten heftige Atembewegungen mit dem Zwerchfell, aber das Respirationsvolumen erreichte bei der Messung nur 0,1 ml. Wir haben bei gleichen Versuchsbedingungen die Atembewegungen eines ausgetragenen Schafembryos im Film festgehalten und dabei dieselben Ergebnisse wie WILSON erzielt.

Bei dem mit der oben beschriebenen Sektion geborenen Hundewelpen ergaben sich gleiche Verhältnisse. Die Atemwege waren statt mit Luft mit Kontrastmaterial gefüllt. Ungeachtet der stürmischen Zwerchfellbewegungen, die das Tier vollführte, stieß nur sehr wenig Kontrastmaterial bis zu den Alveolen vor. Dieser Fall fügt sich gut mit einer Beobachtung von DAWES u. a. 1953) zusammen. Wenn dem Embryo statt Luft eine Flüssigkeit in die Lunge gespritzt wird, so werden die Blutströme in der Pulmonalarterie nicht verändert wie durch Insufflation.

Auf der andern Seite hat die Gruppe DAWES (1953) beim Lamm eine beträchtliche Steigerung der Strömung in der A. pulmonalis durch Vermehrung des inneren Drucks in der Luftröhre beobachtet. Wurde der Luftröhrendruck durch künstliche Ventilation auf 30 mm Hg gebracht, so stieg jene Strömung auf das 4fache, von 20 auf 80 ml/min.

Diese Beobachtung veranlaßte uns zu einem eigenen Versuch an isolierten Lungenlappen des Hundes und des Kalbes, die zunächst a. m. CORYLOS u. BIRNBAUM (1932) mit Sauerstoff atelektatisch gemacht worden waren. Nach Einspritzung von Kontrastmaterial in die A. pulmonalis bliesen wir Luft in die Bronchien und verfolgten die Bewegung des Materials röntgenkinematographisch. Zunächst lief das Material rasch in der A. pulmonalis bis zur Peripherie und dann gab eine gleichmäßige Beschattung des Bildfeldes Anlaß zur Vermutung, daß sich die Arteriolen

und vielleicht sogar die Capillaren mit dem Material gefüllt hatten. Wurde das Material jedoch in die V. pulmonalis gespritzt, so drang es nicht bis zu den Capillaren vor. Ähnlich hat die Gruppe AVERY (1959) beim Versuch, eine Capillarenerektion zustandezubringen, zwar durch Druckvermehrung in der A. pulmonalis, aber nicht durch solche in der V. pulmonalis einen negativen Druck in der Luftröhre bewirken können. Wenn wir erst Kontrastmaterial in die Bronchie und dann Macrodex in die Arterie spritzen, so zeigte das Material in der Bronchie keine nennenswerte Bewegung. Auch dieses Versuchsergebnis weckt Zweifel an dem Gedanken, die Saugkraft der Capillarerektion reiche aus, um allein oder zur Hauptsache die Aeration der Lungenalveolen herbeizuführen.

Zusammenfassung

Die Verfasser haben auf röntgenkinematographischem und auf angiokardiographischem Wege die Veränderungen im Blutkreislauf im Augenblick der Geburt an menschlichen und tierischen Embryonen sowie an Neugeborenen untersucht. Die als Versuchsmaterial verwendeten menschlichen Embryonen entstammten legalen Aborten; die untersuchten Tiere waren Schafe, Katzen, Hunde, Schweine und Meerschweinchen. Dabei ergaben sich die folgenden Tatbestände: Der Ductus venosus bleibt beim Menschenkind auch funktionell mindestens eine Woche über die Geburt hinaus offen. In den Vv. cavae verläuft im embryonalen Stadium während der Kammerdiastole das Blut retrograd. Die Blutströme von den beiden Vv. cavae her bleiben zur Hauptsache unvermengt. Der Ductus Botalli schließt sich oft schon nach dem ersten Atemzug, bleibt aber nicht endgültig geschlossen. Der Blutstrom im Ductus Botalli läuft normalerweise von links nach rechts, schlägt aber bei Steigerung des pulmonalen Drucks im Anschluß an Anstrengungen in die Gegenrichtung um. Als durchschnittliche Druckwerte wurden festgestellt: Pulmonaldruck des neugeborenen Menschen = 46 mm Hg, Pulmonaldruck des neugeborenen Schweines = 48 mm Hg, Aortendruck des neugeborenen Schweines = 78 mm Hg, Druck im Portasystem des neugeborenen Menschen = 15 mm Hg. Nach dem augenblicklichen Stand der Forschung scheint die Aeration der Lungenalveolen dem Beginn des capillaren Lungenblutkreislaufs voranzugehen.

Die Arbeitsreihe, der die vorliegende Arbeit angehört, erhielt Zuwendungen von der Finnischen Kulturgelderverwaltung (Suomen Kulttuurirahasto).

Literatur

ADAMS, F. H., P. KARLBERG and J. LIND: Clin. Res. Proc. **6**, 111 (1958).
ADAMS, F. H., and J. LIND: Pediatrics **19**, 431 (1957).
AMOROSO, E. C., G. S. DAWES and J. C. MOTT: Brit. Heart J. **20**, 92 (1958).
AVERY, M. E., N. R. FRANK and I. GRIBETZ: J. clin. Invest. **38**, 456 (1959).
AVERY, M. E., and J. MEAD: Amer. J. Dis. Child. **97**, 517 (1959).
BARCLAY, A. E., K. J. FRANKLIN and M. M. L. PRICHARD: Brit. J. Radiol. **15**, 66 (1942).
BARCLAY, A. E., K. J. FRANKLIN and M. M. L. PRICHARD: The foetal circulation and cardiovascular system and the changes that they undergo at birth. Oxford: Blackwell 1944.

Barcroft, J.: Physiol. Rev. **16,** 373 (1936).
Barcroft, J.: Researches on Prenatal Life. Oxford: Blackwell 1946.
Barron, D. H.: Anat. Rec. **82,** 398 (1942).
Basch, S.: Klinische und experimentelle Studien. Bd. I. Berlin: Hirschwald 1891.
Bonham Carter, R. E.: Lancet **1957/I,** 1292.
Born, G. V. R., G. S. Dawes, J. G. Mott and G. J. Widdicombe: Cold Spr. Harb. Symp. quant. Biol. **19,** 102 (1954).
Coryllos, P. N., and G. L. Birnbaum: Amer. J. med. Sci. **183,** 317 (1932).
Dawes, G.: An Recent Advances in Paediatrics, Second Ed., s. 1. 1958.
Dawes, G. S., J. C. Mott, J. G. Widdicombe and D. G. Wyatt: J. Physiol. (Lond.) **121,** 141 (1953).
Eldridge, F. L., and H. N. Hultgren: J. clin. Invest. **34,** 987 (1955).
Hamilton, W. J., J. D. Boyd and H. W. Mossman: Human embryology. Cambridge: Heffer 1956.
Handler, J. J.: J. Physiol. (Lond.) **133,** 202 (1956).
Hayeck, H. v.: Die menschliche Lunge. Berlin-Göttingen-Heildeberg: Springer 1953.
Hirvonen, L., S. Jäykkä, T. Peltonen and L. Rauramo: The changes in the foetal circulation at birth. The second Scandinavian Summer Meeting of Biochemistry, Medical Chemistry, Pharmacology and Physiology, Turku, 27—29. 8. 1959. (Film.)
Hoggan, G.: Edinb. med. J. 338 (1872).
Huggett, A. St. G.: J. Physiol. (Lond.) **62,** 373 (1927).
Jäykkä, S.: Acta paediat. (Uppsala) **46,** Suppl. 109 (1956).
Jäykkä, S.: Biol. neonat. **1,** 155 (1959).
Karlberg, P.: Physiology of Prematurity. Transactions of the Second Conference, March 1957. New Jersey: Madison Printing Co. 1958.
Karlberg, P.: Die physiologische Entwicklung des Kindes, von F. Linneweh, S. 85. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1959.
Kellogg, H. B.: Amer. J. Physiol. **91,** 637 (1930).
Liebermann, L.: Allg. Wien. med. Z. **17,** 36 (1872).
Lind, J., T. Peltonen, L. Törnwall and C. Wegelius: Roentgencinematographic Studies on the Aeration of the Lung at Birth. II Scand. Summer Meeting of Biochem. etc. in Turku 1959, s. 120. (Film.)
Lind, J., and C. Wegelius: Pediatrics **11,** 392 (1949).
Lind, J., and C. Wegelius: Cold Spr. Harb. Symp. quant. Biol. **19,** 109 (1954).
Nahas, G.: Science: **113,** 723 (1951).
Patten, B. M.: Human Embryology. Philadelphia: Blakiston Co. 1947.
Peltonen, T., S. Jäykkä and L. Hirvonen: Capillary Erection and Pulmonary Circulation. IX Congress of Paediatrics 19.—25. 7. 1959, Montreal. (Vortrag)
Pohlman, A. G.: Bull. Johns Hopk. Hosp. **18,** 409 (1907).
Rappaport, I.: Dis. Chest. **25,** 1 (1954).
Reynolds, J.: Amer. J. Anat. **98,** 97 (1956).
Reynolds, S. R. M.: Amer. J. Obstet. Gynec. **68,** 69 (1954).
Scammon, R. E., and E. H. Morris: Anat. Rec. **15,** 165 (1918).
Sciacca, A., and M. Condorelli: Involution of the Ductus Arteriosus. Basel: Karger 1960.
Wilson, J. L.: Report of the 15th M. &A. Peadiatric Research Conference, Chicago, Dec. 1954.
Wirchov, R.: Ges. Abhandl. zur wissenschaftl. Medicin. **20,** 591 (1856).
Wolff, C. F.: Novi Commentarii Acad. Sci. Imp. Betropolitane. **20,** 357 (1776); zit. bei Dawes, G. S.: Triangel **3,** 271 (1958).
Young, I. N., and W. W. Holland: Brit. med. J. **1958/II,** 276.

Dr. Tuomas Peltonen,
Kardio-Respiratorische Forschungsgemeinschaft der Universität Turku (Finnland)

In guten Händen

Wenn die Oma nicht wär'

Die Großmutter lebt heute selten mit ihren Kindern und Enkeln zusammen. Aber die jungen Mütter wissen ihre Hilfe nach wie vor zu schätzen.

Ohne die Großmutter, die das Jüngste liebevoll bewacht, wäre es der jungen Mutter unmöglich, einmal eine dringende Reise zu machen oder eine wichtige Besorgung zu erledigen. Mühelos und ohne Sorge um die Dosierung kann die Oma das gewohnte Fläschchen oder den Milchbrei bereiten, wenn sie **NESTLE**-Erzeugnisse verwendet. Deshalb ist die Mutter unterwegs beruhigt.

Denn **NESTLE**-Erzeugnisse geben ihr und der Oma das Gefühl der Sicherheit. Wissenschaftliche Kontrollen und Erprobung sind bei **NESTLE** oberstes Gebot. Nur die besten Gaben der Natur finden Verwendung.

Empfehlen Sie deshalb Ihren Müttern **NESTLE**-Erzeugnisse. Sie kennen die Vorteile und können sie bestätigen.

NESTLE schenkt der Mutter Zeit und dem Baby Sicherheit

Gedeih-nahrung

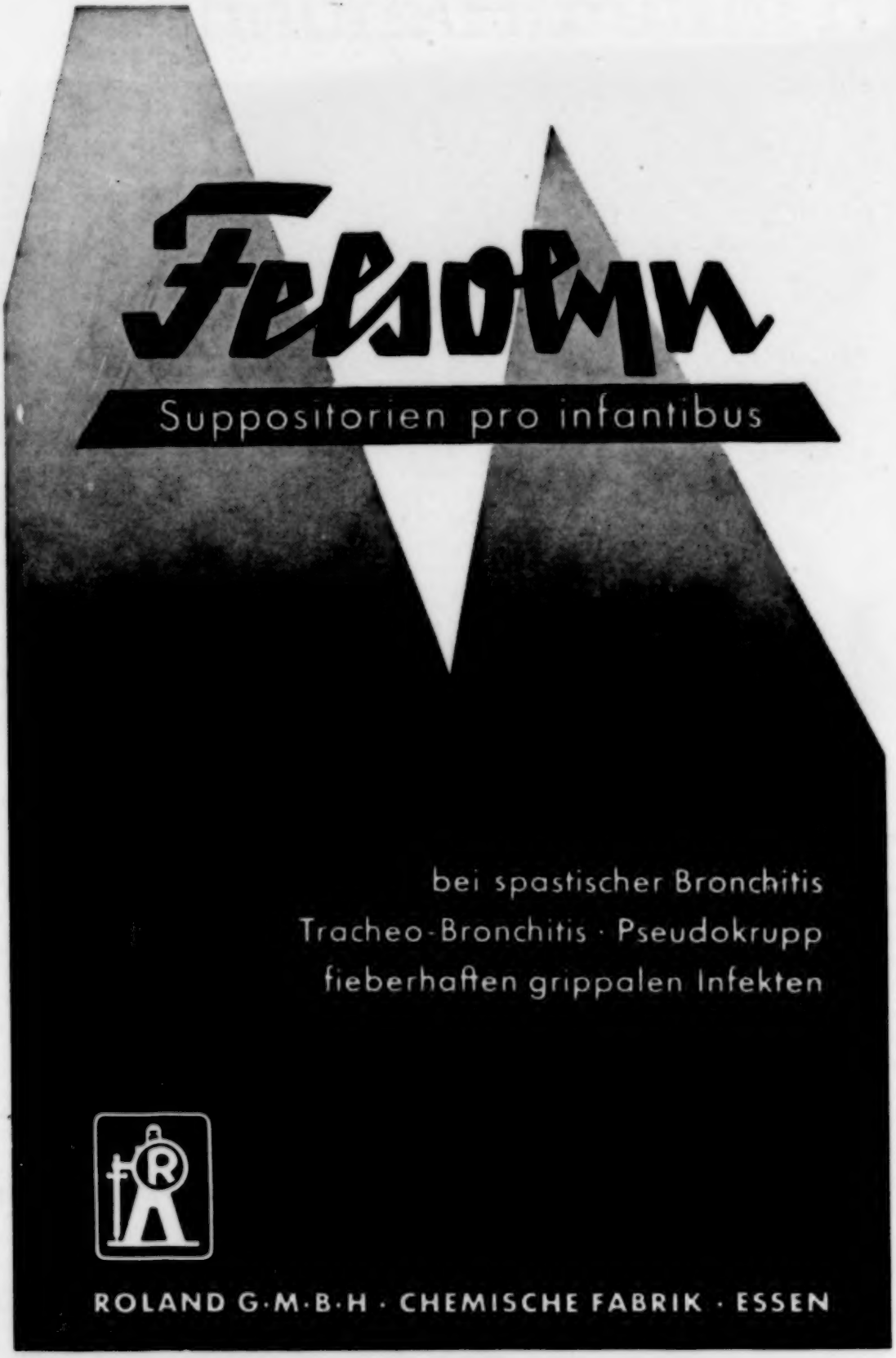
zum täglichen

Milchbrei

NESTLE

Buttermilch in Pulverform

ERHÄLTLICH IN APOTHEKEN, DROGERIEN UND REFORMHÄUSERN



Der Inlandsauflage dieses Heftes liegt je ein Prospekt bei von der Firma Dr. Mann, Berlin, sowie des Georg Thieme-Verlages, Stuttgart.

Verantwortlich für den Anzeigenteil: Günter Holtz, Berlin-Wilmersdorf, Heidelberger Platz 3. Druck J. P. Peter, Gebr. Holstein, Rothenburg ob der Tauber. — Springer-Verlag, Berlin · Göttingen · Heidelberg. — Printed in Germany